



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue française d'allergologie 56 (2016) 579–602

Quoi de neuf

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2015 ? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse, aux excipients et contaminants, et aux venins et salives d'insectes (Une revue de la littérature internationale 2015)

*What is new in pediatric allergology in 2015? Epidemiology, (early) diagnosis, treatment, anaphylaxis, food, drug, excipients and contaminants, and insect allergy
(A review of the 2015 international literature)*

C. Ponvert

Département de pédiatrie, service de pneumologie et allergologie, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 6 octobre 2016 ; accepté le 6 octobre 2016

Disponible sur Internet le 10 novembre 2016

Résumé

En 2015, la majorité des études confirment, tout en complétant et précisant, les résultats d'études publiées antérieurement. Toutefois, certains articles ont semblé particulièrement intéressants. C'est ainsi que : (1) même si l'on ignore encore la signification du phénomène, les IgE maternelles traversent le placenta sous forme de complexes immuns IgE-IgG anti-IgE interagissant avec les récepteurs placentaires des IgG ; (2) les écoles devraient disposer de stylos d'adrénaline auto-injectables non nominatifs, autorisant des injections à n'importe quel enfant ou adulte présentant une réaction anaphylactique, notamment inaugurale ; (3) outre l'adrénaline, les corticoïdes diminuent la gravité et le risque de prolongation ou de récurrence des réactions anaphylactiques ; (4) le diagnostic d'allergie alimentaire ou de tolérance naturelle ou acquise suite à une éviction ou une désensibilisation pourrait être amélioré par l'établissement du rapport entre les IgE sériques spécifiques et les IgE totales, plus que par le simple dosage des IgE spécifiques et la surveillance de leur évolution ; (5) les tests de provocation orale alimentaires donnent moins de réactions graves lorsque les doses progressivement croissantes d'aliments sont administrées toutes les 30 min que lorsqu'elles sont administrées plus rapidement ; (6) le diagnostic des réactions non immédiates et/ou non préoccupantes aux médicaments repose avant tout sur les tests de provocation/réintroduction, éventuellement prolongés au domicile des enfants, et non sur les tests cutanés et/ou les examens biologiques ; (7) enfin, il faut absolument penser aux additifs et contaminants chez les enfants réagissant à de nombreux aliments et/ou médicaments et substances biologiques.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Épidémiologie ; Diagnostic ; Traitement ; Anaphylaxie ; Allergie alimentaire ; Allergie médicamenteuse ; Allergie aux insectes

Abstract

Most studies published in 2015 confirm, but also complete and precise, results of previous studies. However, some interesting news arise from recent publications: (1) although the signification of the phenomenon remains unknown, maternal IgE are transferred transplacentally as IgE-IgG anti-IgE immune complexes interacting with the placental IgG receptor; (2) schools should be allowed to use non nominative self-injectable epinephrine pens to treat anaphylactic reactions occurring in any child or staff patient; (3) corticosteroids administered rapidly after epinephrine significantly reduce the severity and risk of duration/relapse of anaphylactic reactions; (4) diagnosis of food allergy and of food tolerance (natural, acquired based on eviction or specific sublingual/oral immunotherapy) may be improved by establishment of serum specific/total IgE concentrations, rather than on (repeated) dosages of specific IgE; (5) oral food challenges induce less severe reactions when increasing doses are administered at 30 min intervals than when they are administered more rapidly; (6) diagnosis of non-immediate and/or non-severe reactions to drugs is based on challenge tests with the suspected drugs (betalactams especially), including prolonged challenge tests performed at home, and not on skin and/or

Adresse e-mail : claud.ponvert@orange.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2016.10.010>

1877-0320/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

biological tests; (7) finally, one may perform skin and/or oral challenge tests with additives and contaminants in children reporting allergic-like reactions to numerous foods and/or drugs or biological substances.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Epidemiology; Diagnosis; Treatment; Anaphylaxis; Food allergy; Drug and biological substances allergy; Insect allergy

1. Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement

Diverses études récentes ont fortement suggéré que tout ou partie des IgE détectées dans le sang des nouveau-nés et le sang de cordon serait d'origine maternelle, mais les mécanismes susceptibles d'expliquer le passage transplacentaire de ces IgE restent bien obscurs. Dans la mesure où il a été montré que les antigènes/allergènes auxquels étaient exposées les femmes enceintes pouvaient être transférés au fœtus sous la forme de complexes immuns (CI) formés avec les IgG spécifiques maternelles, Bundhoo et al. [1] ont, par association d'idées, imaginé que les IgE maternelles pourraient traverser le placenta sous la forme de CI IgE-IgG anti-IgE.

Pour vérifier cette hypothèse, ils ont effectué des dosages des IgE, IgG anti-IgE et CI IgE-IgG anti-IgE dans le sang maternel et le sang de cordon de 152 couples mères–nouveaux nés, incluant 62 mères allergiques et 90 mères non allergiques, et corrélé les résultats obtenus chez les mères et chez leurs enfants. De plus, in vitro, ils ont cherché à déterminer si des cellules rénales canines transfectées par le récepteur placentaire humain des IgG (FcRn) étaient capables d'assurer le transfert des IgE et des CI IgE-IgG anti-IgE humains.

Une corrélation positive et significative a été mise en évidence entre les concentrations des CI IgE-IgG anti-IgE observées dans le sang maternel et le sang de cordon, indépendamment du statut allergique, ou non, des mères et des concentrations des IgE libres dans le sérum maternel. La majorité des IgE détectées dans le sang de cordon a été retrouvée sous forme complexée à des IgG anti-IgE. Enfin, in vitro, les cellules rénales canines transfectées par le FcRn ont parfaitement transféré les CI IgE-IgG anti-IgE, alors qu'aucune transcytose n'a été observée avec les IgE libres monomériques.

Ces résultats confirment donc, de façon très élégante, que les IgE maternelles peuvent être transférées au fœtus, et montrent que le transfert de ces anticorps s'effectue sous la forme de CI IgE-IgG anti-IgE. L'influence possible de ce phénomène sur les risques atopiques/allergiques des nouveau-nés sont discutés par les auteurs.

La valeur prédictive des prick-tests effectués pendant l'enfance sur le risque allergique ultérieur a été bien démontrée, mais sur des intervalles de vie n'excédant pas une dizaine d'années. Des prick-tests aux trophallergènes et aux aéro-allergènes courants ont été effectués aux âges de 5, 11 et 20 ans chez près de 200 enfants non sélectionnés, suivis de la naissance jusqu'à l'âge adulte [2]. La reproductibilité des réponses aux prick-tests aux différents âges et leur corrélation avec l'histoire clinique des enfants ont été analysées pour chaque période de l'étude.

Même si de nouvelles sensibilisations sont apparues avec le temps, la reproductibilité des prick-tests initialement positifs a été parfaite (100 %), aux âges de 11 et 20 ans, et les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) des réponses aux prick-tests, en ce qui se rapporte au développement de maladies allergiques, ont été respectivement de 63–90 % et 66–76 %.

Ainsi, même si un certain nombre des enfants ayant des prick-tests initialement négatifs s'est sensibilisé ultérieurement, et, pour certains, a développé des maladies allergiques, la positivité des prick-tests à l'âge de 5 ans a représenté un facteur de risque significatif de développer des maladies allergiques pendant la seconde enfance et/ou à l'âge adulte.

Les patch-tests d'atopie ont été développés en 1989 pour l'exploration allergologique des patients atteints de dermatite atopique (DA) isolée ou associée à des symptômes respiratoires. Toutefois, la sensibilité et la spécificité de ces tests ont fait l'objet de nombreuses controverses, tant en ce qui concerne les trophallergènes qu'en ce qui concerne les aéro-allergènes. Fuiano et al. [3] ont effectué des prick-tests, des patch-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques des aéro-allergènes courants chez 468 enfants et adolescents atteints de DA et/ou de symptômes d'allergie respiratoire. Pour déterminer la spécificité de ces tests, les résultats observés chez ces enfants ont été comparés aux résultats observés chez 53 enfants témoins, sans antécédents familiaux ni personnels d'atopie.

Les tests ont été négatifs chez la quasi-totalité des enfants témoins, témoignant ainsi d'une excellente spécificité. Les VPP et VPN des patch-tests ont été significativement supérieures à celles des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques chez tous les patients ($p < 0,0001$), que leur DA ait été isolée ou associée à des symptômes respiratoires. Il en a été de même chez les enfants atteints d'une allergie respiratoire isolée, indiquant donc que les lymphocytes T sont impliqués tout autant que les IgE dans la pathogénie des rhinites et des asthmes allergiques.

Ces résultats, obtenus chez de très nombreux enfants, incitent donc à effectuer des patch-tests aux aéro-allergènes, non seulement chez les enfants atteints de DA, mais aussi chez les enfants atteints de symptômes respiratoires isolés évoquant une possible allergie. Chez ces derniers, toutefois, les patch-tests pourraient n'être indiqués qu'en cas de négativité des prick-tests et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques (commentaire personnel de l'analyste).

2. Anaphylaxie

L'incidence de l'anaphylaxie varie entre 10 et 50/100 000 individus par an selon les pays et les études, et ne cesse d'augmenter, notamment chez le jeune enfant.

Gaspar et al. [4] montrent que, sur près de 4000 enfants et adolescents vus en consultation et/ou aux urgences d'un hôpital pédiatrique portugais pour (suspicion de) maladie allergique, 64 enfants (1,8 %) rapportaient une ou plusieurs réaction(s) anaphylactique(s). Soixante et un pour cent des enfants étaient des garçons et 39 % des filles. L'âge moyen lors de la (première, lorsqu'il en existait plusieurs) réaction était de 3 ans (extrêmes : 1 mois–17 ans), et 26 enfants (40,6 %) rapportaient plusieurs réactions, sans qu'aucun diagnostic étiologique n'ait été porté chez 73 % d'entre eux.

Dans 84 % des cas, les allergènes identifiés ont été des aliments et, notamment, le lait, l'œuf, l'arachide et les autres fruits à coque, avec deux cas d'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort, chez 2 adolescents. Les médicaments n'ont été impliqués que dans 8 % des cas (4 réactions aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et une réaction à l'amoxicilline), et 3 enfants étaient atteints d'anaphylaxie induite par le froid. Enfin, seuls 33 % des 51 enfants hospitalisés après leur passage aux urgences ont reçu de l'adrénaline.

Ces résultats montrent que 2 % des enfants consultant, éventuellement en urgence, pour une (suspicion d') allergie consultent pour anaphylaxie. Ils confirment les résultats d'études antérieures qui avaient montré que l'adrénaline était sous-utilisée, même lorsqu'elle avait été déjà prescrite à l'occasion de réactions antérieures, et qu'il existe un fréquent retard au diagnostic étiologique. Il importe donc de développer des programmes éducatifs préventifs et curatifs de l'anaphylaxie, s'adressant aux parents, mais aussi et surtout aux professionnels de santé.

Si de nombreuses études montrent clairement que les maladies allergiques, parmi lesquelles les anaphylaxies, sont nettement moins bien prises en charge par les médecins généralistes que par les pédiatres généralistes et les pédiatres allergologues, aucune étude ne semble avoir comparé les prises en charge de l'anaphylaxie par les pédiatres généralistes et les pédiatres allergologues.

Un questionnaire, basé sur des cas cliniques d'anaphylaxie, a été envoyé à 183 pédiatres espagnols, dont 60 % étaient spécialisés en allergologie et 40 % étaient des pédiatres généralistes [5]. L'analyse des réponses fait apparaître peu de différences entre les prescriptions de stylos auto-injectables d'adrénaline effectuées par les pédiatres généralistes et allergologues (≥ 70 %), sauf en ce qui concerne les anaphylaxies médicamenteuses, où l'adrénaline est surprescrite par les pédiatres généralistes (67,5 % vs 50 % par les allergologues), et les anaphylaxies induites par l'effort, où l'adrénaline est sous-prescrite par les pédiatres généralistes (40 % vs 74 % par les allergologues).

Globalement, il apparaît donc que les pédiatres généralistes espagnols ont des connaissances correctes en ce qui concerne les prescriptions de stylos auto-injectables d'adrénaline aux enfants rapportant des réactions anaphylactiques, même si quelques progrès restent à réaliser. Probablement, l'effort d'éducation est-il plus à porter vers les médecins généralistes que vers les pédiatres.

Si l'adrénaline représente le premier médicament à administrer chez les patients présentant une réaction anaphylactique, 50 à 97 % de ces patients reçoivent également des corticoïdes,

censés diminuer le risque de prolongation (anaphylaxie prolongée) ou de récurrence (anaphylaxie biphasique) de la réaction. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe aucune étude sérieuse ni aucun consensus universel concernant l'efficacité et l'intérêt des corticoïdes dans le traitement des réactions anaphylactiques, ne serait-ce que parce que, en situation d'urgence et dans le doute, la majorité des patients reçoit à la fois de l'adrénaline et des corticoïdes.

Michelson et al. [6] ont analysé, de façon rétrospective, les données informatisées de 35 hôpitaux pédiatriques américains concernant les enfants admis aux urgences pour réaction anaphylactique et ayant tous reçu de l'adrénaline à ou avant leur arrivée à l'hôpital. L'efficacité des corticoïdes a été appréciée sur le taux d'hospitalisation des enfants, la durée de leur hospitalisation (\leq ou ≥ 48 h) et les besoins additionnels en adrénaline pendant cette hospitalisation, et, chez les enfants qui n'avaient pas été hospitalisés, sur le taux de retour aux urgences pendant les 3 jours suivants. Les résultats ont été ajustés en fonction de la gravité de la réaction initiale, elle-même appréciée sur la nature et l'intensité du traitement initial et sur les résultats des examens biologiques. À noter que les concentrations sériques de tryptase n'ont pas été prises en compte.

Plus de 10 000 enfants ont ainsi été répertoriés en 5 ans (2009–2013), dont 50 % ont été hospitalisés et 50 % sont retournés à leur domicile après un séjour de quelques heures aux urgences. Une hospitalisation « prolongée » (≥ 48 h) a été reportée chez 8,2 % des enfants hospitalisés. L'administration de corticoïdes a été associée à une réduction significative du risque d'hospitalisation prolongée (OR ajusté = 0,61) et des besoins secondaires en adrénaline (OR ajusté = 0,59–0,63). Enfin, le risque d'hospitalisation prolongée a augmenté avec l'âge des enfants, des antécédents d'asthme et/ou de maladie chronique complexe, ainsi qu'avec la gravité initiale de la réaction. Cinq pour cent des enfants renvoyés à leur domicile après leur passage aux urgences ont eu à consulter une seconde fois en moins de 3 jours, mais sans différence significative entre les enfants qui avaient reçu des corticoïdes et ceux qui n'en avaient pas reçu.

Malgré les biais possibles de cette étude rétrospective (appréciation initiale de la gravité de la réaction, susceptible de varier d'un centre à un autre, voire d'un médecin à un autre au sein d'un même centre ; problèmes de codage des données informatisées ; durée de 48 h, considérée comme la limite inférieure d'une hospitalisation prolongée ; etc.), ces résultats incitent à administrer systématiquement des corticoïdes, en plus de l'adrénaline, aux enfants présentant des réactions anaphylactiques jugées suffisamment graves pour justifier une hospitalisation.

Enfin, le nombre de cas d'anaphylaxie « idiopathique » rapportés dans la littérature ne cesse d'augmenter depuis quelques années, y compris chez l'enfant. Ivkovic-Jurekovic [7] présente les cas de 3 enfants rapportant des réactions anaphylactiques itératives plus ou moins graves et chez lesquels les bilans classiques d'anaphylaxie (recherche d'une allergie alimentaire, éventuellement induite par l'effort, d'une mastocytose ou d'un syndrome d'activation mastocytaire, d'un syndrome carcinoïde, d'un phéochromocytome ou d'un angio-œdème héréditaire, notamment) s'étaient révélés strictement négatifs, de même que

la recherche d'auto-anticorps anti-IgE et anti-récepteurs des IgE (RFcεR1α).

En ultime recours, les mesures sériques de l'activité de la diamine-oxydase (DAO), une enzyme inhibant physiologiquement l'activité de l'histamine, ont révélé des activités très faibles de cette enzyme, permettant de conclure à une intolérance à l'histamine.

La prévention des récurrences a été basée sur une éviction des aliments riches en histamine et sur un traitement anti-histaminique au long cours, associé à une corticothérapie orale chez l'un des enfants.

L'auteur rappelle que, lorsque toutes les autres causes d'anaphylaxie ont été écartées, il est important d'effectuer des mesures des activités de la DAO et la HNMT (histamine-N-méthyl-transférase) chez les patients rapportant des réactions d'anaphylaxie idiopathique. À noter que certains laboratoires testent actuellement l'efficacité enzymatique et la tolérance de gélules contenant de la DAO issue du rein de porc chez des volontaires sains (note de l'analyste).

3. Allergie alimentaire

3.1. Épidémiologie, prévention, diagnostic et notions thérapeutiques générales

Diverses études, dont certaines prospectives, suggèrent que la saison de naissance influence le risque allergique précoce, alimentaire notamment, ce risque paraissant augmenté chez les enfants nés pendant les périodes de faible ensoleillement (automne–hiver).

Dans une étude, ayant inclus 732 nourrissons japonais non sélectionnés, le nombre de jeunes enfants sensibilisés aux aliments courants et les concentrations des IgE sériques spécifiques de ces aliments ont été significativement plus élevés chez les enfants nés pendant la période automne–hiver que chez les enfants nés au printemps ou pendant l'été ($\times 2,75$ à $3,97$ selon les allergènes) [8]. De plus, les taux moyens d'ensoleillement, calculés pendant les mêmes périodes par les services météorologiques, ont été inversement corrélés au nombre d'enfants sensibilisés.

Les mêmes auteurs [9] présentent les résultats de deux études japonaises menées en parallèle (une étude « pilote », multicentrique, et une étude « principale », monocentrique), analysant la fréquence de l'allergie alimentaire, diagnostiquée sur la concordance entre l'histoire clinique et les résultats des dosages des IgE sériques spécifiques, en fonction de la période de naissance. Selon les résultats de ces deux études, ayant inclus un très large nombre d'enfants, le risque d'allergie alimentaire à début précoce a été significativement augmenté chez les enfants nés pendant l'automne–hiver (OR = 1,34–1,70, $p < 0,001$). Il apparaît également que, si la prématurité tend à diminuer le risque d'allergie alimentaire (OR = 0,43, $p = 0,027$), elle tend aussi à diminuer le nombre des allergènes alimentaires impliqués chez les enfants ayant développé une allergie alimentaire précoce (OR = 0,55, $p = 0,017$).

Ces résultats, qui montrent que le niveau d'exposition aux rayons solaires pendant les premiers mois de la vie affecte le

risque précoce de sensibilisation et d'allergie alimentaire IgE-médiée, concordent avec les résultats des études portant sur les relations entre vitamine D, expansion des lymphocytes T régulateurs (Treg) et risque de sensibilisation aux allergènes.

Diverses études ont suggéré que des allergènes d'aliments consommés par les mères pourraient être excrétés dans le lait maternel, sensibiliser les nourrissons allaités au sein et, ainsi, être à l'origine de réactions allergiques lors d'une première consommation (connue) par le nourrisson. Grâce à une méthode artisanale ultrasensible, Pastor-Vargas et al. [10] ont effectué des dosages des allergènes du lait de vache, de l'œuf, du blé, du poisson et de divers autres aliments végétaux dans des échantillons de lait fournis par 14 femmes allaitantes. Des quantités plus ou moins importantes (30–70 mg/mL), et très variables d'un échantillon à un autre, ont été détectées dans tous les laits analysés, même lorsqu'il s'agissait de protéines sensibles à la dégradation par les enzymes gastriques (ovalbumine, profilines, thaumatines).

Si la variabilité des concentrations d'allergènes résulte probablement, et au moins en partie, de la variabilité des régimes alimentaires d'une mère à une autre, ces résultats confirment que les allergènes des aliments consommés par les mères passent bien dans le lait maternel et sont ingérés par les nourrissons allaités au sein. Si, chez bon nombre de nourrissons, cette exposition allergénique précoce par voie digestive est probablement susceptible d'induire une tolérance, elle pourrait, chez d'autres, induire une sensibilisation à l'origine de réactions allergiques lors de la première consommation des aliments correspondants.

Il existe manifestement un lien entre asthme et allergie alimentaire puisque les enfants asthmatiques sont plus souvent atteints d'allergie alimentaire que les enfants non asthmatiques, puisque les sensibilisations alimentaires précèdent souvent les sensibilisations aux aéro-allergènes, et puisqu'un asthme coexistant représente un facteur de gravité de l'allergie alimentaire.

Krogulska et al. [11] se sont proposés de préciser la fréquence et l'impact d'une allergie alimentaire chez les enfants atteints d'asthme allergique. Pour ce faire, un bilan d'allergie alimentaire, comportant des tests de provocation orale (TPO) en double insu contre placebo, a été effectué chez 362 écoliers polonais (âge moyen = 11,7 ans ; extrêmes = 6–18 ans) chez lesquels avait été porté un diagnostic médical d'asthme, et qui étaient suivis dans le service d'allergologie pédiatrique de l'hôpital de Lodz.

Alors que près de 50 % des enfants rapportaient des réactions présumées allergiques et que près de 20 % des enfants étaient sensibilisés à un ou plusieurs aliments, une allergie alimentaire n'a été diagnostiquée, sur la base des résultats des TPO, que chez 24 enfants (6,6 %), dont 11 (3 %) manifestaient leur allergie par des symptômes uniquement respiratoires (rhinite, asthme). Chez ces derniers, l'asthme s'est révélé plus sévère et moins bien contrôlé que chez les autres enfants.

Il apparaît donc que seul un faible pourcentage des enfants (polonais) asthmatiques est également atteint d'une allergie alimentaire. Toutefois, ces résultats confirment l'existence de relations entre asthme et allergie alimentaire et incitent à effectuer des bilans allergologiques poussés et à une bonne prise en charge chez les enfants cumulant ces deux types de pathologies

allergiques, notamment lorsque l'allergie alimentaire se traduit par une exacerbation des symptômes respiratoires.

Bien que cette notion soit contestée, certaines études suggèrent l'existence d'une prévalence anormalement élevée de l'allergie, alimentaire notamment, chez les patients atteints de maladie cœliaque, cette association résultant peut-être d'une augmentation de la perméabilité intestinale. Un bilan sérologique (recherche et dosages des IgA anti-endomysium et IgA-IgG anti-transglutaminase) et génétique (typage HLA-DQ2 et -DQ8) a été effectué chez 319 enfants atteints d'une allergie alimentaire grave (lait, œuf et blé) et persistante, et en cours de « désensibilisation » (DS) par voie orale à ces aliments [12]. Des biopsies intestinales ont également été effectuées chez les enfants dont les examens biologiques étaient évocateurs d'une maladie cœliaque. La prévalence de cette affection, déterminée dans ce groupe d'enfants, a été comparée aux prévalences observées chez 128 enfants qui avaient guéri spontanément de leur allergie alimentaire et chez 3188 enfants non allergiques qui avaient fait l'objet d'un dépistage systématique de la maladie cœliaque.

Seize enfants atteints d'allergie alimentaire grave (5 %) se sont révélés atteints d'une maladie cœliaque, contre 0,8–1 % des enfants témoins.

Ces résultats, obtenus sur un nombre très important d'enfants, montrent donc que le risque de maladie cœliaque est significativement augmenté ($\times 5$) chez les enfants atteints d'allergie alimentaire grave et persistante, et suggèrent qu'un dépistage systématique de la maladie cœliaque devrait être effectué chez tous les enfants atteints d'une allergie alimentaire grave. La question qui se pose aussi est : faut-il rechercher systématiquement des sensibilisations alimentaires, peut-être annonciatrices d'une allergie, chez les enfants atteints de maladie cœliaque ? (note de l'analyste).

Les résultats des études ayant porté sur la valeur diagnostique des dosages des IgE sériques spécifiques ont montré qu'un diagnostic basé sur ces seuls dosages était à l'origine de fréquents surdiagnostics dus à des « faux-positifs », correspondant à des sensibilisations non pathogènes, ou à des réactivités croisées sans pertinence clinique. Bird et al. [13] ont analysé rétrospectivement les dossiers de 797 enfants qui leur avaient été adressés, en 14 mois, pour suspicion d'allergie alimentaire, dont 284 (35 %) avaient bénéficié en amont de dosages d'IgE sériques spécifiques d'allergènes alimentaires multiples.

Seuls 90 enfants (32,8 %) avaient une histoire clinique compatible avec une possible allergie alimentaire, la majorité des autres rapportant des rhinites possiblement allergiques, une DA bénigne ou des urticaires banales. Cent vingt-six enfants avaient reçu des instructions d'éviction alimentaire.

Sur la base des résultats d'un bilan allergologique poussé, incluant des TPO, lorsqu'ils étaient jugés nécessaires, le diagnostic d'allergie alimentaire a été infirmé chez 180 enfants (63,4 %) et confirmé chez seulement 94 enfants (33,1 %). Le coût total des examens biologiques effectués a priori a été de près de 80 000 dollars US, pour une VPP de seulement 2 %.

Les auteurs concluent que les dosages des IgE sériques spécifiques d'allergènes alimentaires multiples ne devraient être prescrits qu'après une anamnèse poussée, permettant d'évoquer

une forte probabilité d'allergie alimentaire et de cibler les trophallergènes les plus probablement responsables, de façon à limiter les faux diagnostics d'allergie alimentaire, les dépenses de santé, les angoisses familiales et les évictions inutiles et susceptibles d'induire des carences nutritionnelles. Les « bons allergologues » ne seront pas surpris de cette conclusion qu'il importe avant tout de diffuser auprès des (très nombreux) médecins, généralistes ou spécialistes, non familiarisés avec l'allergologie (note de l'analyste).

La valeur diagnostique des patch-tests effectués chez les patients rapportant des symptômes gastro-intestinaux attribués à une allergie alimentaire non IgE-médiée est très controversée du fait de l'absence de standardisation et de reproductibilité de ces tests. Caglayan-Sozmen et al. [14] ont effectué des prick-tests et des patch-tests (à la concentration de 10 %) à l'œuf (œuf entier, blanc et jaune) et au lait (lait entier, caséine, lactalbumine et lactoglobuline) chez 243 enfants explorés pour suspicion d'allergie à l'un et/ou l'autre de ces aliments. Le diagnostic d'allergie alimentaire a été confirmé par des TPO, effectués en hôpital de jour, sauf chez 44 enfants (refus parental).

Chez 194 enfants (79,8 %), les réactions présumées allergiques étaient cutanées, avec de l'eczéma (50 %), des urticaires et/ou œdèmes (46 %) et des éruptions mal étiquetées (4 %). Neuf pour cent ($n=22$) des autres enfants rapportaient des symptômes gastro-intestinaux, 4 % ($n=10$) des réactions anaphylactiques, 3,7 % ($n=9$) des symptômes respiratoires et 3 % ($n=8$) un simple syndrome oral.

Une allergie alimentaire a été diagnostiquée chez 62 enfants (25,5 %), à l'œuf dans 40 cas (65 %) et au lait dans 22 cas (35 %). La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN des prick-tests ont été respectivement de 92 %, 91 %, 35 % et 93 %, tant pour le lait que pour l'œuf. En ce qui concerne les patch-tests, elles ont été de 21 %, 73 %, 20 % et 74 %, et l'adjonction des patch-tests aux prick-tests n'a pas amélioré le diagnostic.

Les auteurs concluent donc qu'il est inutile d'effectuer des patch-tests alimentaires chez les enfants consultant pour suspicion d'allergie au lait et à l'œuf. Peut-être, toutefois, la conclusion aurait-elle été différente si les résultats des patch-tests avaient été analysés en fonction de la nature et de la chronologie des réactions rapportées (note de l'analyste).

En effet, Boonyawiwat et al. [15] ont effectué des prick-tests et des patch-tests, avec des extraits commerciaux et des aliments natifs, chez 39 enfants thaïlandais rapportant des troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales, diarrhée chronique, selles sanglantes) à des aliments divers (lait de vache, blanc et/ou jaune d'œuf, blé, soja et crevette). Des TPO ont été effectués, à l'hôpital puis au domicile des enfants lorsque le TPO hospitalier avait été bien toléré, quels qu'aient été les résultats des tests cutanés (TC), de façon à déterminer la sensibilité et la spécificité de ces tests.

Trente des 41 TPO effectués (73,2 %) ont été positifs. La sensibilité et la VPP des patch-tests effectués avec les aliments frais (lyophilisés) ont été nettement supérieures à celles des patch-tests effectués avec des extraits commerciaux (80 % vs 30 %, et 85,7 % vs 26,3 %, respectivement). La VPN des tests a été de 53,8 % avec les aliments frais, contre seulement 32,2 % avec les extraits commerciaux. Les prick-tests n'ont été positifs

que chez 14,5 % des enfants, mais la positivité simultanée des prick-tests et des patch-tests effectués avec les aliments natifs a été indicative d'un TPO positif dans tous les cas.

Ces résultats, à confirmer sur un plus grand nombre d'enfants, suggèrent que les prick-tests et, surtout, les patch-tests effectués avec des aliments frais lyophilisés devraient être préférés aux mêmes tests effectués avec des extraits commerciaux chez les enfants rapportant des réactions digestives évoquant une hypersensibilité (HS) alimentaire non immédiate.

Les TPO, en double insu vs placebo notamment, représentent le « gold standard » diagnostique de l'allergie alimentaire. Le risque de réaction à ces tests est généralement estimé sur la base des résultats des dosages des IgE sériques spécifiques, et l'on estime que le risque de réaction augmente avec la concentration de ces anticorps. D'autres études, dont les résultats ont été contestés, suggèrent que le risque de réaction doit être apprécié en fonction du rapport entre les concentrations des IgE sériques spécifiques et totales.

Horimukai et al. [16] ont revu rétrospectivement les dossiers de 337 enfants japonais chez lesquels avaient été effectués des TPO au lait (cuit et cru) et/ou au blanc d'œuf (cuit et cru), et comparé les taux de réaction à ces tests en fonction de l'âge des enfants et des concentrations des IgE totales et spécifiques détectées dans leur sérum.

Aucune différence significative n'a été objectivée en fonction de l'âge des enfants. Par contre, pour des concentrations identiques d'IgE spécifiques, le risque de réaction a diminué avec l'augmentation de la concentration des IgE sériques totales.

Les mécanismes susceptibles d'expliquer ce phénomène restent indéterminés, mais les auteurs suggèrent que les IgE sériques totales sont essentiellement des IgE non spécifiques et/ou de faible affinité, connues pour inhiber l'activation des basophiles *in vitro*.

Avec d'autres (cf. plus loin), les résultats de cette étude tendent donc à confirmer la notion selon laquelle il est utile de doser non seulement les IgE sériques spécifiques, mais aussi les IgE sériques totales, chez les enfants explorés pour suspicion d'allergie alimentaire.

L'interprétation des TPO alimentaires peut être délicate, notamment chez les patients rapportant des symptômes ambigus/subjectifs, et est influencée par la levée du double insu vs placebo. Dans le but de déterminer l'influence de la levée du double insu sur l'interprétation des réactions aux TPO alimentaires, Brand et al. [17] ont fait analyser les symptômes « douteux » rapportés lors de 19 TPO en double insu vs placebo par 51 pédiatres spécialisés, tantôt après leur avoir révélé si l'enfant avait réagi à l'aliment ou au placebo, et tantôt en ne levant le double insu qu'après que le dossier ait été interprété.

De nombreux participants ont déclaré ne pas pouvoir conclure sur la positivité ou la négativité d'un certain nombre de TPO. Un diagnostic positif a été porté dans 50 % des cas par les participants du groupe symptômes/levée du double insu, et pour 44 % des TPO par les participants du groupe levée du double insu/symptômes, indépendamment du sexe, de l'âge et du niveau d'expérience des participants. La différence entre les deux groupes a porté essentiellement sur les résultats des TPO

effectués chez des enfants de plus de 3 ans, alors que les résultats ont été concordants chez les plus jeunes enfants.

Il existe donc de fréquents problèmes d'interprétation des symptômes ambigus/subjectifs rapportés lors des TPO alimentaires effectués chez les enfants. Les auteurs souhaiteraient des recommandations internationales consensuelles susceptibles de « standardiser » l'interprétation des TPO alimentaires douteux.

Si les TPO alimentaires représentent, pour les médecins, le test diagnostique d'excellence en matière d'allergie alimentaire, certaines études récentes, ayant porté sur quelques dizaines d'enfants chacune, montrent que 20–30 % des familles refusent, le plus souvent par crainte, d'introduire dans l'alimentation des enfants les aliments bien tolérés lors des TPO.

Les parents de 157 enfants, chez lesquels 188 TPO alimentaires avaient été bien tolérés à l'hôpital, ont répondu a posteriori à un questionnaire portant sur leur comportement vis-à-vis de l'alimentation de leur enfant depuis le TPO [18].

Seules 56 % des familles ont réintroduit normalement le(s) aliment(s) bien tolérés dans l'alimentation courante de leur(s) enfant(s), et une éviction partielle (réintroduction, mais à des doses très faibles) a été effectuée par 16 % des parents. Ainsi, près de 30 % des familles ont refusé de réintroduire les aliments dans l'alimentation des enfants, ce refus étant motivé par la survenue d'une réaction (présumée) allergique lors de la réintroduction à domicile dans 23 % des cas, une aversion de l'enfant dans 21 % des cas, une angoisse des enfants eux-mêmes (14 %) ou des parents (10 %), et la routine liée aux habitudes d'éviction antérieure (13 %). De plus, 5 % des parents considéraient que le TPO, bien que parfaitement toléré, avait induit une réaction. Les principaux facteurs de risque de refus ont été le sexe des enfants (filles > garçons, $p=0,042$) et leur âge (préadolescents et adolescents, $p=0,004$), ainsi que le délai entre le TPO et la tentative de réintroduction à domicile (≥ 1 semaine, $p<0,001$). Par contre, la nature et la gravité des réactions initiales n'ont eu aucune influence sur la décision de réintroduire, ou non, les aliments.

Compte tenu de ces résultats, les auteurs proposent de (tenir de) diminuer le taux élevé de refus en administrant, lors du TPO, des doses plus importantes d'aliments que celles qui sont couramment administrées, de façon à détecter les enfants réagissant à des doses élevées, et en prodiguant une prise en charge psychologique des familles et des enfants, pour en diminuer l'anxiété.

Compte tenu de la fréquence élevée de l'allergie alimentaire dans la population pédiatrique (8–10 %), du risque élevé de réaction anaphylactique, et du fait que les enfants passent de très nombreuses heures à l'école et fréquentent souvent les cantines scolaires, les enfants à risque se voient prescrire des stylos auto-injectables d'adrénaline qui doivent être disponibles en milieu scolaire. Toutefois, toutes les études montrent que seuls 25–30 % des enfants atteints d'allergie alimentaire (potentiellement) grave disposent de ces stylos à l'école, et diverses études ont montré que, en cas d'urgence, les personnels scolaires utilisaient de façon non exceptionnelle des stylos dédiés à un enfant pour traiter les réactions anaphylactiques survenant chez d'autres enfants. De ce fait, de même que les défibrillateurs externes automatisés se sont répandus dans les lieux publics, les

autorités américaines ont incité les écoles à disposer de stylos auto-injectables d'adrénaline non nominatifs.

L'analyse des données informatisées concernant l'usage de ces stylos non dédiés dans le district de Chicago montre que, en un an, 38 injections d'adrénaline ont été effectuées chez des enfants (92,1 %) et des adultes (7,9 %) présentant des réactions anaphylactiques plus ou moins graves en milieu scolaire [19]. La majorité des injections a concerné des enfants des écoles primaires (63,2 %), et des enfants présentant une réaction anaphylactique inaugurale (55 %). Les aliments ont été en cause dans 55,3 % des cas, et d'autres causes (piqûres d'insectes, morsures d'animaux, etc.) dans 10,5 % des cas, la cause de la réaction n'ayant pas été initialement identifiée dans 34,2 % des cas.

Ces résultats, qui montrent que les stylos auto-injectables d'adrénaline non nominatifs ont permis de traiter en urgence une quarantaine d'enfants et, accessoirement, d'adultes, en milieu scolaire, incitent à développer le stockage de ces stylos dans toutes les écoles. Pourquoi ne pourrait-on pas faire de même en France, même si, on le sait, les réticences du personnel scolaire à effectuer des injections d'adrénaline sont fortes (note de l'analyste) ?

Il est communément admis que le chauffage des aliments, lait et œuf notamment, réduit leur allergénicité et que le lait et les œufs cuits sont bien tolérés par de nombreux enfants allergiques à ces aliments et pourrait favoriser le développement d'une tolérance au lait et aux œufs peu cuits/crus. Il est également admis que la cuisson de certains aliments avec d'autres aliments est susceptible d'en modifier l'antigénicité/allergénicité. Bloom et al. [20] ont testé la fixation des IgE sériques spécifiques de 20 enfants allergiques au lait et de 24 enfants allergiques à l'œuf par électrophorèse en gel de polyacrylamide et immunoblotting sur les protéines ainsi séparées à partir de lait ou d'œufs plus ou moins cuits (de 90 à 260 °C), en présence ou en l'absence de farine de blé.

La fixation des IgE sériques spécifiques de la caséine n'a pas, ou que peu, été influencée par le chauffage du lait, quelles qu'aient été la température et/ou la durée (≥ 60 min), alors que la réactivité des IgE spécifiques de la bêtalactoglobuline et de la bêtalactalbumine a progressivement et rapidement diminué. En ce qui concerne les protéines aviaires, la cuisson n'a pas, ou que peu, altéré la réactivité des IgE avec l'ovomucoïde, alors qu'elle a considérablement diminué leur réactivité avec l'ovalbumine. Enfin, la présence de farine de blé pendant la cuisson du lait ou des œufs a diminué significativement la réactivité des IgE spécifiques correspondantes.

Ces résultats confirment donc, d'une manière élégante, la thermorésistance de la caséine et de l'ovomucoïde, et la thermosensibilité des autres protéines du lait et de l'œuf. Ces résultats, auxquels s'ajoutent les effets de la farine de blé, devraient permettre une meilleure prise en charge des enfants allergiques au lait et/ou à l'œuf en fonction de leur profil de sensibilisation.

Un certain nombre d'enfants guérit spontanément de ses allergies alimentaires après un régime d'éviction plus ou moins poussé et plus ou moins long, mais les mécanismes immunologiques associés à cette guérison sont bien mal connus, mis à part le développement de lymphocytes Treg (CD4⁺ CD25⁺) rapporté dans quelques études récentes. Qamar et al. [21] ont étudié en

cytométrie de flux, avant et après activation par les allergènes alimentaires (œuf, arachide), les marqueurs membranaires (CD3, CD4, CD25, CD14, CD19 et CD127) et intracellulaires (Fox p 3, interleukines-10 et -15) des cellules mononucléées sanguines de 11 enfants qui avaient guéri spontanément de leur allergie alimentaire. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 22 enfants conservant leur allergie alimentaire et chez 25 enfants témoins, non allergiques.

Chez les enfants devenus tolérants, le pourcentage de LyTreg (CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} Fox p 3⁺), déjà significativement plus élevé avant toute activation que chez les enfants conservant leur allergie et les enfants non allergiques (6,36 % vs 2,37–2,62 %, $p < 0,05$), a significativement augmenté après activation par les allergènes alimentaires, alors qu'il s'est révélé relativement stable chez les autres enfants. Cette augmentation a concerné tout particulièrement les lymphocytes CD4⁺ ($p < 0,01$), les cellules Fox p 3⁺ ($p < 0,01$) et les cellules exprimant de l'interleukine-10 (IL-10, $p < 0,01$).

Ces résultats confirment donc, et précisent, le rôle joué par l'expansion des LyTreg dans l'acquisition de la tolérance spontanée aux aliments chez l'enfant.

3.2. Lait

L'allergie au lait est l'une des allergies alimentaires les plus fréquemment rapportées chez l'enfant, mais les incidences et les prévalences établies par les études basées seulement sur des questionnaires varient considérablement d'une étude à une autre.

L'étude multicentrique et multinationale rapportée par Schoemaker et al. [22] a inclus plus de 12 000 nouveau-nés, dont plus de 9000 (77,5 %) ont pu être suivis jusqu'à l'âge de 2 ans. Tous les enfants dont les parents rapportaient, à un ou à 2 ans, une possible allergie alimentaire ont fait l'objet de bilans allergologiques comportant des prick-tests, des dosages des IgE sériques spécifiques et des TPO.

Une allergie au lait de vache a été suspectée chez 358 enfants (3 %), mais n'a été confirmée que chez 55 d'entre eux. L'incidence globale de cette allergie a donc été de 0,54 %, variant entre moins de 0,3 % (Lituanie, Allemagne, Grèce) et 1 % (Pays Bas et Royaume-Uni). À l'âge de 2 ans, le taux de guérison globale a été de 70 %, atteignant 100 % chez les enfants atteints d'une allergie non IgE-médiée et 69 % chez les enfants atteints d'une hypersensibilité immédiate (HSI).

Il s'agit là de résultats plutôt encourageants puisqu'ils montrent que, au moins en Europe, la fréquence de l'allergie prouvée au lait est beaucoup plus faible que l'on aurait pu le croire, que la totalité des allergies non IgE-médiées à début précoce guérit à l'âge de 2 ans, et que près des trois quarts des allergies IgE-médiées guérissent avant l'âge de 2 ans.

De nombreux auteurs ont proposé des valeurs seuils des concentrations des IgE sériques spécifiques du lait de vache et de ses allergènes, censées avoir une bonne VPP et une bonne VPN, chez les patients explorés pour suspicion d'allergie aux protéines du lait de vache. Mais, les seuils proposés ont considérablement varié d'une étude à une autre en fonction des caractéristiques démographiques (âge, ethnicité), cliniques (DA,

urticatoire simple, anaphylaxie) et biologiques (concentrations des IgE sériques totales) des patients.

Castro et al. [23] ont analysé rétrospectivement les résultats des dosages des IgE sériques spécifiques du lait de vache, de l'albumine, de la bêta-lactoglobuline et de la caséine chez 123 enfants atteints d'une allergie IgE-médiée prouvée au lait de vache (histoire clinique concordant avec les résultats des TC, et résultats des TPO effectués en simple ou double insu, sauf chez 46 enfants ayant présenté des réactions anaphylactiques graves). Les résultats obtenus chez ces enfants ont été comparés à ceux obtenus chez 61 enfants témoins, sans allergie au lait de vache (TC et TPO négatifs). Les concentrations de 3,06 KU/L pour le lait entier, 2,08 KU/L pour la lactalbumine, 1,85 KU/L pour la lactoglobuline et 1,47 KU/L pour la caséine ont eu des sensibilités de 71,3 %, 58,2 %, 57,3 % et 66,3 % respectivement, pour une spécificité de 98 %.

Les auteurs proposent donc ces valeurs seuils, tout en indiquant que, le seuil de 3,06 KU/L pour le lait entier étant celui ayant la meilleure sensibilité, il est probablement inutile d'effectuer des dosages des IgE spécifiques des protéines individuelles du lait pour faire le diagnostic de l'allergie au lait de vache. On reste un peu dubitatifs, d'une part parce qu'il faudrait retenir ces nouveaux seuils, différents de ceux proposés par d'autres équipes, et, d'autre part, parce qu'une sensibilité voisine de 70 % ne permet pas de se passer des TPO pour faire la preuve que les enfants sont allergiques ou non allergiques au lait, sauf dans les cas où l'histoire clinique est hyperévocatrice.

Le beurre est un aliment constitué par la matière grasse du lait et, en principe, devrait être toléré par les enfants allergiques aux protéines du lait de vache, sous réserve qu'il ne soit pas contaminé par des protéines. Toutefois, comme tous les autres dérivés du lait, le beurre est classiquement contre-indiqué chez les enfants allergiques au lait, ce qui altère considérablement la qualité de vie des enfants et de leurs parents.

Yanagida et al. [24] ont effectué des TPO avec du beurre (10 grammes, une dose équivalant à 2,9 mL de lait cru, masqués dans un gâteau de patates douces) et avec du lait bouilli (25 mL) chez 68 enfants atteints d'une allergie immédiate prouvée au lait de vache. Cinquante pour cent des enfants ont réagi au lait bouilli, mais 86,4 % de ces enfants ont parfaitement toléré le beurre, seuls 6 enfants (10 %) y ayant réagi. Le seuil de concentration des IgE sériques spécifiques du lait qui a présenté une bonne VPN (95 %) a été de 17,8 KUA/L.

Il apparaît ainsi que, sous réserve que ces résultats soient confirmés par de plus larges études, la majorité des enfants allergiques au lait tolère le beurre. Les auteurs suggèrent donc de faire effectuer systématiquement des TPO avec du beurre chez les enfants allergiques au lait, sous réserve que les concentrations des IgE sériques spécifiques du lait soient inférieures à 17,8 KUA/L. L'analyste suggère que l'on pourrait peut-être faire de même avec la crème, si utile et si agréable en cuisine et en dessert (escalopes de veau aux champignons et à la crème, crèmes et mousses au chocolat, etc., par exemple) ?

L'acquisition, soit spontanée, soit induite par une DS, de la tolérance au lait de vache ne peut, à l'heure actuelle, être affirmée que sur les résultats des TPO. Toutefois, les critères de

décision concernant l'indication de ces TPO (gravité des réactions initiales, résultats des prick-tests et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques, et évolution de ces concentrations dans le temps) restent imprécis et varient d'une équipe à une autre. Les résultats d'études récentes ayant suggéré que le rapport entre les concentrations des IgE sériques totales et les concentrations des IgE sériques spécifiques pourraient avoir une bonne valeur prédictive, Machinena-Spera et al. [25] ont revu de façon rétrospective les dossiers de 178 enfants qui avaient été explorés pour suspicion d'allergie au lait et avaient tous bénéficié d'un TPO à visée diagnostique.

Sur la base des résultats des TPO, 107 enfants (60 %) toléraient le lait de vache, tandis que 71 (40 %) avaient présenté des réactions allergiques plus ou moins graves. Les concentrations des IgE sériques spécifiques du lait et de ses diverses protéines ont été significativement plus faibles chez les enfants tolérant le lait que chez les enfants allergiques ($p < 0,001$), mais les concentrations des IgE sériques totales ont été plus élevées chez les enfants qui avaient toléré le TPO que chez les enfants qui avaient réagi au test ($m = 349,33$ KU/L vs $287,97$ KU/L, $p = \text{NS}$). De ce fait, les rapports entre les concentrations des IgE sériques totales et les concentrations des IgE sériques spécifiques ont été significativement plus élevés chez les enfants tolérant le lait que chez les enfants allergiques (296,9 vs 46,2 pour la caséine, et 110,5 vs 16,7 pour le lait entier, $p < 0,001$).

Les auteurs indiquent donc qu'il serait probablement plus opportun de se baser sur les résultats du rapport entre les concentrations des IgE totales et les concentrations des IgE spécifiques, plutôt que sur les seuls dosages des IgE spécifiques, pour décider de l'indication des TPO au lait de vache. Toutefois, s'il est vrai que, statistiquement, il existe des différences hautement significatives entre les enfants devenus tolérants au lait de vache et les enfants conservant leur allergie, les variations intra-groupes permettent de considérer que, pour un enfant donné, les seuils proposés peuvent se révéler inadéquats (note de l'analyste).

Près de 20 % des enfants conservent leur allergie au lait après l'âge de 5–6 ans, et, chez ces enfants, diverses études ont montré que la DS par voie sublinguale et/ou orale pouvait induire une tolérance au lait. Cependant, cette DS n'est efficace que chez 60 % des enfants environ, et il serait bon de disposer de marqueurs prédictifs d'efficacité. Les concentrations des IgE sériques spécifiques du lait entier étant un marqueur très imparfait, Kuitunen et al. [26] ont désensibilisé par voie orale 76 enfants atteints d'allergie IgE-médiée persistante au lait de vache, après avoir dosé les IgE et IgG4 sériques spécifiques des diverses protéines du lait (albumine, bêta-lactoglobuline, caséine, sérumalbumine bovine, etc.) et corrélé les résultats de la DS aux concentrations initiales de ces anticorps.

Au 6^e mois de la DS (période d'entretien), 72 % des enfants consommaient quotidiennement 200 mL de lait et ont donc été considérés comme devenus tolérants au lait de vache. Chez ces enfants, les concentrations initiales des IgE sériques spécifiques de la lactalbumine, la lactoglobuline et la caséine ont été significativement plus faibles que chez les enfants restés intolérants ou n'ayant acquis qu'une tolérance partielle ($p = 0,015$ – $0,006$ selon les protéines). Le succès de la DS a été associé à une importante diminution des concentrations des IgE sériques spécifiques

et à une augmentation significative des concentrations des IgG4 sériques spécifiques de ces protéines ($p = 0,01-0,04$).

Ces résultats incitent donc à doser les IgE sériques spécifiques des diverses protéines du lait de vache avant de mettre en route une DS par voie orale au lait.

Toujours dans le même but et à l'heure de la biologie moléculaire, Martinez-Botas et al. [27] ont effectué des dosages répétés, avant et pendant la DS, des IgE et IgG4 sériques spécifiques de multiples épitopes (méthode des peptides chevauchants) des protéines du lait de vache chez 25 enfants désensibilisés par voie orale pour allergie IgE-médiée persistante au lait. Les résultats ont été comparés entre eux, selon la tolérance et l'efficacité (200 mL tolérés quotidiennement, en entretien à domicile) de la DS, et avec ceux obtenus chez 7 autres enfants allergiques, mais non désensibilisés, au lait.

Le nombre des épitopes reconnu par les IgE a décru lentement, mais significativement, entre le début et la fin de la période initiale de la DS, mais également pendant la période d'entretien à domicile, alors que, parallèlement, le nombre d'épitopes reconnus par les IgG4 n'a cessé d'augmenter. Aucune modification significative n'a été observée chez les enfants témoins, non désensibilisés. Parmi les nombreux peptides reconnus par les IgE, une quinzaine a été identifiée comme représentant des marqueurs de non-tolérance, le nombre des peptides reconnus augmentant parallèlement au nombre et à la gravité des réactions à la DS, et une quinzaine d'autres peptides a été reconnue comme représentant des marqueurs d'efficacité, le nombre de ces peptides augmentant parallèlement à l'efficacité de la DS.

Sous réserve que ces résultats soient confirmés par d'autres études portant sur de plus nombreux enfants, les dosages des IgE et IgG4 sériques spécifiques des épitopes des diverses protéines du lait de vache pourraient donc permettre de prédire la tolérance et l'efficacité de la DS par voie orale chez les enfants atteints d'une allergie persistante au lait. Donc : *wait and see* !!!

3.3. Œuf

L'allergie à l'œuf est l'une des plus fréquentes allergies alimentaires du jeune enfant. Toutefois, de nombreux enfants sensibilisés à l'œuf ne sont pas allergiques à cet aliment et bon nombre d'enfants allergiques à l'œuf peuvent tolérer l'œuf cuit et ne réagissent qu'à l'œuf cru/peu cuit. En l'état actuel des connaissances, les résultats des TC et des dosages des IgE sériques spécifiques de l'œuf et de ses protéines ne sont que partiellement informatifs et le diagnostic repose bien souvent sur les résultats des TPO. Il serait donc intéressant, comme dans le cas de l'allergie au lait, de disposer de marqueurs fiables permettant de limiter les indications de ces derniers tests, consommateurs de temps, coûteux et potentiellement dangereux. Benhamou Senouf et al. [28] ont effectué des dosages des IgE sériques spécifiques du blanc d'œuf, de l'ovalbumine et de l'ovomucoïde natifs et dénaturés chez 44 enfants, dont certains non allergiques à l'œuf, d'autres tolérant l'œuf cuit, mais réagissant plus ou moins gravement à l'œuf cru, et d'autres encore réagissant à l'œuf cuit et cru.

En sus des concentrations des IgE sériques spécifiques du blanc d'œuf, des concentrations élevées des IgE spécifiques de

l'ovalbumine native ont été un bon marqueur d'allergie à l'œuf cuit et cru, tandis que des concentrations élevées d'IgE spécifiques de l'ovomucoïde ont été un bon marqueur d'allergie à l'œuf cru, mais de tolérance de l'œuf cuit.

Les auteurs proposent des valeurs seuils pour le blanc d'œuf, l'ovalbumine et l'ovomucoïde, censées permettre de diagnostiquer une tolérance, une allergie à l'œuf cru seulement, ou une allergie à l'œuf cuit et cru. Toutefois, si ces seuils reflètent bien une réalité à l'échelon des groupes d'enfants, ils sont difficilement applicables à l'échelon individuel compte tenu d'importantes variations interindividuelles et de leur sensibilité plutôt faible, variant entre 29 et 95 % selon les allergènes, pour une spécificité avoisinant les 80 % dans la majorité des cas.

Divers paramètres, tels une franche diminution de la concentration des IgE sériques spécifiques et/ou de la réactivité cutanée, et une augmentation du rapport des concentrations des IgE et IgG4 sériques spécifiques (rapport sIgE/sIgG4), ont été proposés pour prédire le développement d'une tolérance chez les enfants allergiques à l'œuf. Toutefois, il n'existe pas de consensus sur les valeurs seuils à retenir, et il existe un nombre élevé de résultats faussement positifs ou douteux. Bien que cela ait été contesté, les résultats d'études récentes suggèrent que la concentration des IgE totales influe sur la production des IgE spécifiques et que le rapport entre les concentrations des IgE sériques totales et des IgE sériques spécifiques (sIgE/tIgE) serait un meilleur marqueur d'acquisition de la tolérance que la seule diminution des concentrations des IgE sériques spécifiques. Vasquez-Ortiz et al. [29] ont effectué des dosages répétés des IgE sériques totales, du blanc d'œuf, de l'ovalbumine et de l'ovomucoïde chez 95 enfants suivis prospectivement, depuis plusieurs années, pour une allergie immédiate prouvée à l'œuf, et soumis à un régime d'éviction. Tous les enfants ont été soumis à un TPO effectué avec de l'œuf cru, masqué dans une boisson chocolatée, un mois après les derniers dosages, et les résultats des examens biologiques ont été corrélés aux résultats des TPO.

Vingt-deux enfants (23 %) étaient devenus tolérants. Les concentrations des IgE spécifiques du blanc d'œuf, de l'ovalbumine et de l'ovomucoïde, ainsi que les rapports sIgE/tIgE, ont été significativement plus faibles chez les enfants devenus tolérants que chez les enfants conservant leur allergie ($p < 0,001$), et c'est le rapport sIgE-ovalbumine/tIgE qui a présenté la meilleure sensibilité (94,5 %) et la meilleure spécificité (81,8 %), la meilleure VPP (94,5 %) et la meilleure VPN (81,8 %), pour un seuil de 0,0019, malgré des concentrations d'IgE totales plus élevées chez les enfants devenus tolérants que chez les enfants demeurant allergiques ($m = 633$ KU/L vs 350 KU/L, $p = NS$).

Ces résultats restent à confirmer sur de plus grands nombres d'enfants, mais, avec ceux d'autres études effectuées chez des enfants allergiques à d'autres trophallergènes, ils tendent à indiquer que le meilleur marqueur d'acquisition de la tolérance par les enfants allergiques à l'œuf serait le rapport entre les concentrations des IgE sériques spécifiques et les concentrations des IgE sériques totales.

L'un des moyens d'induire une tolérance chez les enfants atteints d'une allergie alimentaire persistante est le recours à la DS par voie orale et/ou sublinguale, mais les mécanismes

immunologiques impliqués restent incertains ou controversés. Perezabad et al. [30] ont désensibilisé par voie orale 20 enfants, tous atteints d'une allergie immédiate persistante à l'œuf. La DS a comporté une période initiale d'augmentation des doses, par paliers successifs, en milieu hospitalier, puis, en entretien à domicile ($\times 6$ mois), la consommation régulière de 16 mL de blanc d'œuf pasteurisé en alternance avec un œuf bien cuit, puis, enfin, une consommation régulière d'œufs pendant les 12 mois suivants. L'efficacité a été jugée sur l'histoire clinique des enfants et sur des TPO répétés, effectués en milieu hospitalier. Les résultats des examens biologiques (dosages des IgE et IgG4 sériques spécifiques de l'ovalbumine, de l'ovomucoïde et du blanc d'œuf, production des cytokines après activation des cellules mononucléées sanguines par l'ovalbumine), effectués avant et pendant la DS, ont été comparés aux résultats obtenus chez des enfants témoins bien portants, non désensibilisés.

Cinquante pour cent des enfants ont présenté des réactions allergiques plus ou moins graves, et seuls 12 enfants (60 %) ont acquis et maintenu une tolérance parfaite pendant la période d'entretien. La DS a induit une réduction significative des concentrations des IgE sériques spécifiques, une augmentation significative des concentrations des IgG4 spécifiques et une réduction significative de la production des cytokines du type Th2 (IL-5 et IL-13), et s'est accompagnée d'une augmentation de la production des cytokines du type Th1 et régulatrices (IL-10, Interferon-gamma et *tumour-necrosis factor-alpha*).

Ces résultats confirment donc que, même si sa tolérance est loin d'être parfaite, la DS par voie orale à l'œuf induit une tolérance partielle à excellente chez de nombreux enfants. Ils vont également dans le sens d'autres études qui avaient montré que les modifications immunologiques induites par ce type de DS sont sensiblement identiques à celles rapportées chez les patients désensibilisés, par voie orale ou injectable, aux aéro-allergènes.

Les études effectuées chez les enfants désensibilisés par voie orale pour allergie alimentaire ne permettent pas de déterminer si la tolérance induite est entretenue par une consommation plus ou moins régulière des aliments, ou bien si elle est durable, même en l'absence d'entretien après la période de DS. Une DS par voie orale a été effectuée chez 17 enfants atteints d'une allergie immédiate prouvée et persistante à l'œuf [31]. Après 4 mois d'initiation, un régime d'entretien comportant une consommation régulière d'œuf a été poursuivi pendant 6 mois, suivi d'une période d'éviction stricte pendant 3 mois, après laquelle les enfants ont été soumis à un nouveau TPO. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 14 enfants qui avaient reçu du placebo.

Cinq des 16 enfants ayant poursuivi une DS « active » (31 %) se sont révélés tolérants à l'œuf après la période finale d'éviction, contre un seul des 14 enfants du groupe placebo (7 %).

Il apparaît donc que la DS par voie orale à l'œuf induit une tolérance plus ou moins durable, mais il apparaît également que cette tolérance ne peut être maintenue que si elle est entretenue par une consommation plus ou moins régulière d'œuf. Ces résultats sont à rapprocher de ceux d'études antérieures, qui avaient

montré que des enfants considérés comme « guéris » de leur allergie alimentaire récidivaient des réactions, parfois graves, lorsqu'ils ne consommaient pas régulièrement le(s) aliment(s) en cause.

Chez certains patients, les DS alimentaires ou aux venins d'hyménoptères ne peuvent être réalisées qu'avec l'aide de l'omalizumab. Lafuente et al. [32] rapportent les cas de trois enfants chez lesquels la DS par voie orale, pour allergie immédiate persistante à l'œuf, n'a pu être tolérée que grâce à des injections régulières d'omalizumab, permettant ainsi d'obtenir une tolérance de l'œuf peu cuit, mais chez lesquels les symptômes d'anaphylaxie à l'œuf ont récidivé 2–4 mois après l'arrêt de l'omalizumab.

Ces résultats confirment donc que si, chez certains patients, un simple prétraitement ou un traitement continu par l'omalizumab permettent d'obtenir une tolérance durable, après l'arrêt de l'omalizumab, la tolérance obtenue chez d'autres patients résulte de l'activité de l'omalizumab et non de l'efficacité de la DS. Il serait intéressant d'identifier les facteurs de risque d'échec (gravité des réactions initiales ? concentrations initiales des IgE sériques spécifiques, voire des IgE sériques totales ? évolution dans le temps de ces concentrations ?). Dans la méconnaissance actuelle de ces facteurs, il convient de bien informer les patients, ou les parents lorsque ces patients sont des enfants, du caractère possiblement transitoire de la tolérance induite par les DS effectuées sous omalizumab.

L'un des (faux) « problèmes majeurs » de l'allergie à l'œuf est lié à la crainte de la vaccination antigrippale chez les patients allergiques à cet aliment. Le vaccin antigrippal par voie nasale (vaccin vivant atténué trivalent) est en principe contre-indiqué chez les patients allergiques à l'œuf puisqu'il est cultivé sur œuf embryonné et donc susceptible de contenir des quantités plus ou moins importantes de protéines aviaires, ainsi que chez les asthmatiques pour son pouvoir réactogène (hypothétique).

Turner et al. [33] ont inclus dans une étude prospective multicentrique 282 jeunes enfants anglais ayant une allergie à l'œuf prouvée ou hautement probable, auxquels ils ont administré 433 doses de vaccin antigrippal par voie nasale. Quarante-deux pour cent des enfants avaient rapporté des réactions anaphylactiques à l'œuf cuit ou cru, et 67 % étaient asthmatiques. Les enfants ont bénéficié d'une surveillance médicale de 1 heure après l'administration du vaccin, puis ont été suivis par téléphone pendant les 3 jours suivants.

Seules 8 réactions immédiates (2,8 % des enfants), toutes bénignes à modérées (6 rhinites, une urticaire localisée et un trouble gastro-intestinal) et susceptibles d'évoquer une possible allergie immédiate, ont été observées. Vingt-six enfants (9,4 %) ont également rapporté des réactions retardées, toutes bénignes à modérées, parmi lesquelles 13 crises de wheezing/asthme, également réparties chez les enfants asthmatiques et non asthmatiques.

Ces résultats, sur un nombre élevé d'enfants, tendent à montrer que, contrairement à ce que proposent les recommandations internationales, le vaccin grippal par voie nasale, dont la commercialisation en France a été approuvée récemment, est bien toléré, tant par les enfants allergiques à l'œuf que par les enfants asthmatiques.

3.4. Arachide et fruits à coque

L'allergie à l'arachide affecte 1–3 % des enfants vivant dans les pays occidentaux et représente donc un important problème de santé publique. Pendant longtemps, la prévention de cette allergie a été basée sur une éviction durable de l'arachide pendant les premières années de la vie. Toutefois, les résultats d'une étude publiée en 2008 avaient montré que la prévalence de l'allergie à l'arachide était significativement plus faible chez les enfants israéliens, exposés très précocement aux allergènes d'arachide, que chez les enfants juifs vivant aux États-Unis et exposés plus tardivement à ces allergènes. Par ailleurs, diverses autres études publiées depuis suggèrent qu'une exposition précoce aux trophallergènes favorise le développement de la tolérance plutôt que celui d'une sensibilisation à ces allergènes, y compris chez les enfants à risque atopique élevé.

Du Toit et al. [34] ont exposé, ou non, par voie alimentaire, 640 nourrissons atopiques (DA sévère, allergie alimentaire autre qu'à l'arachide) (6 grammes de protéines/semaine). Quarante-vingt-dix-huit enfants (15,3 %) avaient des prick-tests initialement positifs à l'arachide. Tous les enfants ont été revus à l'âge de 60 mois pour un bilan allergologique de contrôle (histoire clinique, prick-tests à l'arachide, dosages des IgE, IgG et IgG4 sériques spécifiques, et, éventuellement, TPO).

À l'âge de 60 mois, une allergie à l'arachide a été diagnostiquée chez 13,7 % des enfants non initialement sensibilisés et non exposés à l'arachide, et chez seulement 1,9 % des enfants qui avaient été exposés ($p < 0,001$). Chez les enfants initialement sensibilisés, mais non allergiques à l'arachide, la prévalence de l'allergie à ce fruit à coque a été de 35,3 % dans le groupe d'enfants non exposés et de 10,6 % dans le groupe d'enfants exposés précocement et durablement ($p = 0,004$), le risque allergique étant positivement corrélé au niveau de la sensibilisation initiale (taille des prick-tests et rapport IgE/IgG4 spécifiques). Les résultats de cette étude (LEAP : Learning Early About Peanut allergy), ayant porté sur un grand nombre d'enfants suivis pendant les cinq premières années de vie, permettent de conclure qu'une introduction précoce et régulière de l'arachide dans l'alimentation diminue très significativement le risque de développer une allergie à ce fruit à coque, même lorsque les enfants sont atopiques et même lorsqu'ils présentent une sensibilisation (faible à modérée) à l'arachide.

Les résultats de l'étude randomisée LEAP, rapportés ci-dessus, montrent clairement que, si elle ne prévient pas complètement le risque de développement d'une allergie à l'arachide, une exposition précoce et durable à ce fruit à coque diminue ce risque très significativement, notamment chez les enfants à risque atopique élevé. Il est donc clair que, chez ces enfants et sous réserve que le bilan allergologique initial exclue l'existence d'une allergie précoce à l'arachide, une introduction précoce (entre 4 et 12 mois) de l'arachide dans l'alimentation est fortement recommandée [35]. Ces recommandations concordent d'ailleurs avec les recommandations plus générales portant sur les conditions de la diversification alimentaire chez les jeunes enfants à risque atopique élevé.

L'allergie à l'arachide paraît rare en Afrique, peut-être suite à une importante exposition à ce fruit à coque dès les premiers

mois de la vie. Dans le but d'élucider les mécanismes immunologiques susceptibles d'expliquer ce phénomène, Wollmann et al. [36] ont dosé les IgE et IgG sériques spécifiques des allergènes majeurs de l'arachide et de nombreux autres allergènes végétaux chez 54 patients africains sensibilisés, mais non allergiques, à l'arachide, et comparé les résultats obtenus chez ces patients avec ceux obtenus chez 25 enfants suédois allergiques à l'arachide et chez 25 autres enfants suédois sensibilisés, mais non allergiques à l'arachide. Les épitopes reconnus par les IgE spécifiques d'Ara h 2 ont été étudiés (peptides chevauchants) et la réactivité des IgE spécifiques a été déterminée sur la base des résultats du test d'activation des basophiles (TAB) leucémiques de rat passivement sensibilisés par le sérum des enfants.

Si les concentrations et les spécificités des IgE et IgG ont été sensiblement identiques chez les enfants (africains et suédois) sensibilisés, mais non allergiques, à l'arachide, 46 % seulement des enfants africains avaient des IgE spécifiques d'un ou plusieurs allergènes majeurs de l'arachide, alors que ces anticorps étaient détectés chez tous les enfants suédois allergiques à l'arachide. Soixante pour cent des enfants africains avaient des IgE anti-Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD), non retrouvés chez les enfants suédois allergiques à l'arachide, et 60 % des enfants suédois sensibilisés, mais non allergiques, à l'arachide avaient des IgE spécifiques de Ara h 8 (homologue du Bet v 1), non retrouvés chez les enfants africains. Aucune IgE spécifique de Ara h 2 n'a été détectée dans le sérum des enfants tolérant l'arachide, alors que ces IgE ont été détectées dans le sérum de tous les petits suédois allergiques à l'arachide. Enfin, la réactivité des basophiles passivement sensibilisés par les IgE des enfants tolérant l'arachide a été très significativement plus faible que celle des basophiles sensibilisés par le sérum des enfants allergiques.

Il apparaît ainsi que la tolérance à l'arachide des enfants africains est associée à la production d'IgE spécifiques d'allergènes peu allergéniques (CCDs notamment) et de faible affinité pour les allergènes d'arachide. La production de ces IgE pourrait résulter de la consommation très précoce et régulière d'arachide (bouillie notamment).

Plusieurs études ont montré que les DA sévères et persistantes du nourrisson et du jeune enfant représentaient un facteur de risque de sensibilisation aux allergènes aéroportés, parmi lesquels les allergènes d'arachide dans les familles fortement consommatrices de ce fruit à coque. Dans le but d'étudier les corrélations possibles entre exposition domestique aéroportée aux allergènes d'arachide et les risques de sensibilisation et d'allergie à ces allergènes, Brough et al. [37] ont effectué des dosages des protéines d'arachide dans la poussière domestique (tapis de la salle de séjour) recueillie chez 359 enfants atteints de DA sévère et explorés par des prick-tests, des dosages des IgE sériques spécifiques de l'arachide et des TPO, lorsqu'ils étaient justifiés.

Une relation positive et significative a été objectivée entre le niveau d'exposition à l'arachide et le risque de sensibilisation (OR = 1,71 pour une augmentation de 4 log de la concentration des allergènes d'arachide dans la poussière) et le risque d'allergie à l'arachide (OR = 2,1 pour une même augmentation), après exclusion des enfants susceptibles d'avoir été sensibilisés

par une consommation d'arachide. Les risques de sensibilisation et d'allergie ont cru avec la gravité de la DA.

Ces résultats confirment donc, et précisent, la notion selon laquelle les modifications de la barrière cutanée associées à la DA représentent un facteur de risque de sensibilisation et d'allergie aux allergènes aéroportés, incluant l'arachide.

Les enfants allergiques à l'arachide ont un risque élevé d'exposition accidentelle à ce fruit à coque, abondamment présent dans l'environnement (alimentaire notamment), le plus souvent sous forme « masquée ». Selon les résultats des études publiées pendant les 25 dernières années, ce risque d'exposition accidentelle oscillerait entre 3 et 50 % par an.

Cherkaoui et al. [38] ont envoyé un questionnaire aux parents de près de 200 enfants canadiens allergiques à l'arachide pour déterminer le taux d'exposition accidentelle pendant l'année précédente, ainsi que la nature, la gravité et les modalités de prise en charge des réactions induites par ces expositions.

Le taux annuel de réaction faisant suite à une exposition accidentelle a été de 12,4 %, dont le tiers survenant au domicile des enfants et le quart lors de visites dans la famille ou chez des amis, ou bien au restaurant. Les trois quarts des réactions ont été modérément graves à graves, mais seulement 30 % ont été prises en charge par un médecin et seules 10 % ont été traitées par de l'adrénaline. Dans un tiers des cas, toutes réactions confondues, aucun traitement n'a été administré. Le risque a été particulièrement élevé chez les adolescents et chez les enfants de familles monoparentales. En revanche, il a été plus faible chez les enfants dont l'allergie avait été diagnostiquée de nombreuses années auparavant, atteints de plusieurs allergies alimentaires et/ou appartenant à une association d'allergiques.

Ces résultats incitent donc à renforcer les mesures d'éducation, tant en ce qui concerne la prévention des expositions accidentelles qu'en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, chez les enfants allergiques à l'arachide, leurs parents et éducateurs et leurs médecins. Toutefois, si l'on est optimiste, on peut aussi conclure que les enfants ne s'en sortent pas trop mal puisque aucun décès n'est survenu et qu'aucune réaction n'a fait l'objet d'une hospitalisation durable : les enfants sont particulièrement « solides » (note de l'analyste).

Le diagnostic d'allergie immédiate à l'arachide a considérablement été amélioré par les dosages des IgE sériques spécifiques des allergènes moléculaires, Ara h 2 notamment, mais aussi Ara h 9 dans les populations du pourtour méditerranéen. Agabriel et al. [39] ont effectué des dosages des IgE sériques totales, spécifiques de l'arachide et de divers allergènes moléculaires de l'arachide et de divers aliments végétaux (dosages unitaires) chez 181 enfants de la région de Marseille explorés pour suspicion d'allergie à l'arachide. Un test ISAC[®] a également été effectué chez 68 d'entre eux.

Sur la base de leur histoire clinique, des résultats des prick-tests et/ou des TPO, un diagnostic d'allergie à l'arachide a été porté chez 117 enfants (64,6 %). Chez ces enfants, les IgE sériques spécifiques les plus souvent détectées ont été les IgE spécifiques de Ara h 6 (64 %, avec une VPP de 96 %), puis de Ara h 2 (63 %, avec une VPP de 86 %), Ara h 1 (60 %) et Ara h 9 (52 %). Le rapport entre les concentrations des IgE sériques spécifiques de Ara h 2 et les concentrations des IgE spécifiques

de l'arachide a également eu une excellente VPP (89 % pour un seuil $\geq 0,113$). Enfin, la détection de sensibilisations à de multiples allergènes moléculaires au moment du diagnostic a été annonciatrice d'une persistance ultérieure de l'allergie à l'arachide.

Il apparaît donc que, dans cette population pédiatrique du pourtour méditerranéen, le diagnostic d'allergie à l'arachide ne doit pas se limiter au dosage des IgE sériques spécifiques de Ara h 2 et Ara h 9, mais doit comporter des dosages systématiques des IgE sériques spécifiques de Ara h 6.

Des résultats identiques sont rapportés par Kukkonen et al. [40], qui montrent, chez 69 enfants finlandais, que les concentrations élevées des IgE sériques spécifiques de Ara h 2 et Ara h 6 sont non seulement de bons indicateurs d'une allergie à l'arachide, mais aussi de bons indicateurs de gravité de cette allergie. Les auteurs proposent d'effectuer systématiquement les dosages de ces anticorps avant de faire effectuer des TPO de façon à réduire les indications de ces tests potentiellement dangereux.

Dans l'étude de Santos et al. [41], ayant porté sur 124 enfants anglais explorés pour suspicion d'allergie à l'arachide, une allergie à ce fruit à coque a été diagnostiquée chez 52 enfants (42 %) sur la positivité des TPO. Dans la moitié des cas, les réactions au TPO ont été anaphylactiques et graves, et sont survenues pour des doses cumulées inférieures ou égales à 0,1 mg de protéines d'arachide. Le diamètre des papules des prick-tests a été identique chez les enfants présentant une réaction anaphylactique grave et chez les enfants présentant des réactions bénignes à modérément graves, mais les concentrations des IgE sériques spécifiques des allergènes majeurs (Ara h 1, 2 et 3) et le nombre des protéines reconnues ont été positivement et significativement corrélés à la gravité des réactions. Enfin, le niveau d'activabilité des basophiles des patients (fortes réponses pour des concentrations faibles d'allergène) a été le meilleur facteur prédictif de la survenue et de la gravité d'une réaction.

Les auteurs proposent donc des valeurs seuils d'activabilité des basophiles et des concentrations d'arachide activatrices des basophiles permettant de discriminer les enfants tolérant l'arachide, y réagissant par des réactions peu graves, ou y réagissant par des réactions anaphylactiques graves, et, par voie de conséquence, qui pourraient limiter les indications des TPO à visée diagnostique.

Le diagnostic de sensibilisation (prick-tests et/ou dosages des IgE sériques spécifiques) à l'arachide chez le jeune enfant pose trois questions : l'enfant est-il déjà allergique à l'arachide et, s'il ne l'est pas, risque-t-il de le devenir et comment en faire la prédiction. Enfin, s'il l'est déjà ou s'il le devient, est-il appelé à guérir et comment le prédire ? Peters et al. [42] ont effectué des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques de l'arachide chez 5200 enfants australiens non sélectionnés, âgés d'un an, chez lesquels ont été effectués des TPO-arachide lorsque les prick-tests étaient positifs. Les enfants chez lesquels avait été diagnostiquée une allergie à l'arachide ont tous été revus 3 ans plus tard.

Une allergie à l'arachide, prouvée par la positivité du TPO, a été diagnostiquée chez 156 nourrissons (3 %). Cette allergie a persisté, à l'âge de 4 ans, chez 78 % de ces enfants,

les facteurs de risque de persistance ayant été une papule d'un diamètre ≥ 13 mm et des concentrations des IgE sériques spécifiques ≥ 5 KU/L au bilan initial, ainsi qu'une augmentation du diamètre de la papule et/ou des concentrations des IgE sériques spécifiques entre un et 4 ans. À 4 ans, un diamètre de la papule ≥ 8 mm et une concentration des IgE spécifiques ≥ 2 KU/L ont été de bons indicateurs de la persistance de l'allergie. En revanche, des concentrations faibles d'IgE spécifiques et un faible diamètre de la papule à l'âge d'un an ont eu une faible VPN, de même que l'existence de sensibilisations associées à d'autres trophallergènes et/ou aéro-allergènes, et que l'existence d'une DA ou d'un asthme du nourrisson.

Il apparaît donc que plus le niveau de sensibilisation est initialement élevé et/ou plus il augmente pendant les premières années de la vie, plus le risque d'allergie à l'arachide et plus le risque de persistance de cette allergie sont élevés.

De fait, on s'en serait douté, mais encore fallait-il le prouver sur un grand nombre d'enfants (note de l'analyste).

Des études de plus en plus nombreuses tendent à montrer que la DS par voie sublinguale et/ou orale est efficace chez les patients atteints d'allergie alimentaire, mais les mécanismes immunologiques sous-jacents restent encore mal connus. Gorelik et al. [43] ont étudié l'activation des basophiles et des cellules dendritiques, ainsi que la production des cytokines par ces cellules, chez 21 enfants allergiques à l'arachide, dont 10 désensibilisés par voie sublinguale et recevant du placebo par voie orale, et 11 désensibilisés par voie orale et recevant du placebo par voie sublinguale. Après une période initiale d'augmentation des doses par paliers, puis une période d'entretien de 12 mois, toutes deux effectuées en aveugle, la DS s'est poursuivie en ouvert pendant 16 mois supplémentaires. Cinq enfants ont abandonné, soit suite à des effets secondaires plus ou moins graves, soit par manque de compliance. L'efficacité clinique a été jugée bonne à excellente chez les 16 enfants restants.

Les résultats des bilans immunologiques effectués de façon répétitive chez ces enfants ont montré que la DS, effectuée par voie orale notamment, était associée à une diminution de l'activabilité des basophiles et des cellules dendritiques, ainsi qu'à une réduction de la production des cytokines du type Th2. Toutefois, ces modifications ont disparu pendant les mois suivant l'arrêt de la DS et même, chez certains enfants, pendant la période d'entretien, alors que tous les enfants continuaient à consommer et à tolérer l'arachide.

Les mécanismes susceptibles d'expliquer le caractère durable de la tolérance induite par la DS restent donc à déterminer. Il faut enfin noter que les modifications observées n'ont pas été spécifiques de l'arachide, mais qu'elles ont aussi affecté d'autres allergènes tels les acariens, auxquels certains enfants étaient également allergiques.

Aucune étude n'a été effectuée en double insu vs placebo pour déterminer les efficacités et tolérances respectives des DS par voie orale et sublinguale chez les enfants allergiques à l'arachide. Narisety et al. [44] ont inclus 21 enfants allergiques à l'arachide dans une étude prospective de 18 mois. Dix enfants ont reçu un extrait actif d'arachide par voie orale et du placebo par voie sublinguale, et 11 enfants ont reçu l'extrait actif par voie sublinguale et le placebo par voie orale. Une première période de 12 mois

(ascension initiale des doses en milieu hospitalier, puis entretien à domicile, puis nouvelle ascension des doses à l'hôpital, etc.) a été effectuée en double insu. Les enfants qui, au 12^e mois, n'avaient pas toléré un TPO-arachide de contrôle (10 grammes de protéines) ont poursuivi leur traitement à domicile et en ouvert.

Six enfants ont abandonné la DS pendant les 12 premiers mois, suite à des réactions plus ou moins graves. Chez les autres enfants, le seuil de réactivité à l'arachide a été considérablement augmenté, notamment chez les enfants traités par voie orale ($p = 0,01$ par rapport aux enfants désensibilisés activement par voie sublinguale). Cette réduction de la réactivité clinique a été associée à une diminution significative des concentrations des IgE sériques spécifiques et à une augmentation rapide et significative des concentrations des IgG4 spécifiques. Enfin, bien que généralement bénignes à modérément graves, les réactions ont été significativement plus nombreuses chez les enfants désensibilisés activement par voie orale que chez les autres enfants.

Les résultats de cette étude en double insu versus double placebo confirment donc que la DS par voie orale est plus efficace, mais moins bien tolérée, que la DS par voie sublinguale. Peut-être, comme cela a déjà été suggéré par certains, pourrait-on initier la DS par voie sublinguale, pour induire un certain niveau de tolérance, puis la poursuivre par voie orale.

Des seuils des concentrations des IgE sériques spécifiques, censés avoir une bonne VPP et une bonne VPN, ont été établis par de nombreux auteurs et pour de nombreux allergènes alimentaires. Depuis l'avènement des allergènes moléculaires, il a été montré que les dosages des IgE spécifiques des allergènes Ara h 2 (mais aussi Ara h 9 et Ara h 6, comme cela a été évoqué plus haut), Cor a 9 et Cor a 14 amélioraient la sensibilité des dosages des IgE spécifiques de l'arachide et de la noisette. Dans le but de déterminer la valeur diagnostique et la valeur prédictive des dosages des allergènes moléculaires, Beyer et al. [45] ont effectué des dosages des IgE spécifiques de l'arachide et de ses allergènes moléculaires (Ara h 1, 2, 3 et 8) et de la noisette et de ses allergènes (Cor a 1, 8, 9 et 14) chez 353 enfants explorés pour suspicion d'allergie à l'arachide ($n = 210$) ou à la noisette ($n = 143$), puis effectué des TPO avec ces allergènes en simple aveugle.

Ce faisant, des seuils ayant une VPP de 95 % pour l'arachide et de 90 % pour la noisette ont pu être établis à 42,2 KU/L (Ara h 2) et à 47,8 KU/L (Cor a 14). Pour ces mêmes allergènes moléculaires, les seuils ayant une bonne VPN ont été de 0,1 KU/L (Ara h 2, VPN = 92 %) et de 0,89 KU/L (Cor a 14, VPN = 94 %).

Toutefois, les seuils proposés ne présentent jamais une VPP ou une VPN parfaites, et l'on est bien souvent obligé de recourir aux TPO pour infirmer ou confirmer le diagnostic d'allergie alimentaire chez les enfants. Étant donné que de nombreux enfants allergiques à l'arachide se voient interdire, par précaution, la consommation des autres fruits à coque, alors même que beaucoup pourraient tolérer les fruits à coque autres que l'arachide, un régime d'éviction bien difficile à appliquer et particulièrement anxiogène, il faut donc recourir, chez ces enfants, à de multiples TPO avec de multiples fruits à coque. Il s'agit là d'un protocole bien long, bien coûteux et bien astreignant.

Talayasingam et al. [46] ont effectué des TPO avec un mélange de fruits à coque (amande, noix, noisette, noix du Brésil, noix de Cajou, noix de Macadamia) chez 88 enfants atteints d'une allergie immédiate prouvée à l'arachide, et interprété les résultats des TPO en fonction des résultats des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques de ces divers fruits à coque.

Seuls 3 enfants (3,4 %) ont réagi au TPO. Il s'est agi d'enfants chez lesquels les prick-tests et les dosages d'IgE spécifiques de la noisette étaient franchement positifs, alors que ces tests étaient négatifs ou très légèrement positifs chez les autres enfants.

Dans une autre étude ayant porté sur 19 enfants allergiques à l'arachide [47], seuls 5 enfants (26,3 %) ont réagi au TPO effectué avec un mélange de fruits à coque. Là encore, il s'est agi des enfants chez lesquels les concentrations des IgE sériques spécifiques étaient relativement élevées.

Il apparaît donc que des TC et/ou des dosages d'IgE sériques faiblement positifs pour les fruits à coque autres que l'arachide reflètent une sensibilisation non pathogène et non une allergie. Chez les enfants qui répondent à ces critères, le TPO avec un mélange de fruits à coque, tel qu'il est présenté par les auteurs, pourrait représenter une alternative à l'éviction complète de tous les fruits à coque ou à une démarche diagnostique complexe basée sur de multiples TPO alimentaires.

3.5. Blé

Le diagnostic d'allergie immédiate au blé est complexe dans la mesure où les dosages des IgE sériques spécifiques du blé et de ses allergènes moléculaires peuvent donner des résultats faussement positifs, notamment chez les patients sensibilisés ou allergiques aux pollens de graminées, et des résultats faussement négatifs compte tenu de la faible teneur en allergènes majeurs dans les extraits commerciaux.

Nilsson et al. [48] ont effectué des dosages des IgE sériques spécifiques de l'omega-5-gliadine, des gluténines de faible poids moléculaire et de haut poids moléculaire, et d'un extrait de gliadine native contenant des alpha, bêta, gamma et omega-gliadines, chez 63 enfants consultant pour suspicion d'allergie immédiate au blé.

Un diagnostic d'allergie au blé a été porté chez 42 enfants (66,7 %) sur une histoire clinique hautement évocatrice (anaphylaxies récidivantes) ou des résultats du TPO. Les concentrations des IgE spécifiques des quatre extraits allergéniques utilisés ont été très significativement plus élevées chez les enfants allergiques que chez les enfants non allergiques ($p < 0,001$), et ont été positivement et significativement corrélées à la gravité des réactions allergiques ($p < 0,05$). La sensibilité des dosages a varié, selon les extraits utilisés, entre 44 et 70 %, pour une spécificité de 97 %.

Ainsi, des concentrations élevées des IgE sériques spécifiques des divers allergènes moléculaires du blé se révèlent très en faveur d'une allergie IgE-médiée au blé chez l'enfant, et sont prédictives de la gravité des réactions allergiques.

Les allergènes sont majoritairement des glycoprotéines et la production d'IgE spécifiques des épitopes protéiques s'accompagne souvent de la production d'IgE spécifiques des sucres (CCDs). Mis à part certaines de ces IgE (IgE

anti-alpha-Gal, notamment), la majorité de ces IgE anti-sucres est considérée comme étant (pratiquement) dépourvue de pertinence clinique.

Song et al. [49] ont effectué des dosages des IgE sériques spécifiques du blé, de la gliadine native et de la gliadine déglycosylée chez 52 enfants, dont 25 explorés pour suspicion d'allergie immédiate au blé, dont 9 n'avaient jamais été exposés de façon connue à cet aliment, 5 se sont révélés tolérants, et 11 réagissaient clairement au blé.

Quels qu'aient été les groupes d'enfants, les concentrations des IgE spécifiques du blé ont été positivement et significativement corrélées aux concentrations des IgE spécifiques de la gliadine, confirmant ainsi que la gliadine est un important allergène du blé. Toutefois, les immuno-empreintes ont montré que la fixation des IgE spécifiques sur la gliadine déglycosylée était très significativement plus faible que sur la gliadine native, en particulier chez les enfants ayant une allergie confirmée au blé.

Ces résultats, qui restent à confirmer sur un nombre plus important d'enfants, suggèrent que les glycanes de la gliadine pourraient induire la production d'IgE spécifiques participant au processus allergique.

Compte tenu des difficultés du diagnostic sur les seuls TC et dosages des IgE sériques spécifiques, il est bien souvent nécessaire de faire effectuer des TPO pour infirmer ou confirmer le diagnostic d'allergie au blé. Toutefois, les modalités de ces tests ne sont pas standardisées et, jusqu'à ce jour, personne n'a comparé la tolérance et la valeur diagnostique des TPO au blé selon la méthodologie utilisée.

Yanagida et al. [50] ont effectué des TPO au blé chez des enfants explorés pour suspicion d'allergie à cet aliment. Deux méthodes ont été utilisées : (1) 5 administrations, à doses progressivement croissantes, à 15 minutes d'intervalle, et (2) 3 administrations, à doses croissantes, à 30 minutes d'intervalle, pour atteindre une dose cumulée comprise entre 1000 et 1300 mg de protéines du blé. La nature et la gravité des réactions observées chez les enfants réagissant au TPO (respectivement 65 et 87) ont été comparées.

Globalement, le pourcentage des réactions a été le même quelle qu'ait été la méthodologie utilisée, mais la gravité des réactions et les recours aux injections d'adrénaline ont été significativement plus faibles chez les enfants testés à 30 minutes d'intervalle que chez les enfants testés toutes les 15 minutes ($p = 0,032$ et $0,017$ respectivement), bien que les concentrations des IgE sériques spécifiques du blé aient été supérieures chez les premiers ($m = 8,4$ KUA/L vs $4,6$ KUA/L respectivement, $p = NS$).

Ce faisant, les auteurs préconisent d'effectuer des TPO au blé en administrant des doses croissantes à des intervalles de 30 minutes plutôt qu'à des intervalles plus courts. Ce qui est vrai pour les TPO au blé est probablement vrai pour les autres TPO alimentaires, sous réserve de confirmation.

Le traitement de l'allergie au blé repose le plus souvent sur une éviction de cet aliment sous toutes ses formes. Dondi et al. [51] rapportent le cas d'un enfant atopique (DA, asthme allergique et allergie au lait), mais tolérant les œufs et le blé, chez lequel a été diagnostiquée une maladie cœliaque à l'âge de 9 ans. Les bilans allergologiques régulièrement effectués ont permis de

détecter une augmentation progressive de la concentration des IgE sériques spécifiques du blé, malgré une éviction bien suivie associée à une nette amélioration clinique et biologique de la maladie cœliaque. À l'âge de 16 ans, l'adolescent a consommé accidentellement un aliment contenant des traces de blé et est décédé d'une réaction anaphylactique gravissime, malgré une injection immédiate d'adrénaline intramusculaire (IM). Un test ISAC[®], effectué sur un prélèvement sanguin congelé, effectué à l'âge de 14 ans, a révélé une forte sensibilisation aux allergènes moléculaires Tri a 14 (protéine de transfert des lipides) et Tri a-A-T1 (inhibiteur de l'alpha-amylase, impliqué non seulement dans les asthmes des boulangers, mais également dans les allergies alimentaires au blé), mais pas à l'omega-5-gliadine (Tri a 19), un marqueur usuel de persistance et de gravité de l'allergie au blé.

Ce cas tragique confirme que les régimes d'éviction alimentaire peuvent être, par des mécanismes qui restent encore obscurs, à l'origine de sensibilisations ou de pertes de tolérance aux aliments exclus, et que, chez les patients soumis à de tels régimes, il est impératif d'effectuer des bilans allergologiques réguliers à la recherche de telles sensibilisations.

La DS, par voie sublinguale et/ou orale, représente une alternative à l'éviction chez les enfants atteints d'allergies alimentaires persistantes, et diverses études ont montré que la DS au blé était susceptible d'augmenter le seuil de réactivité au blé chez les enfants atteints d'une allergie à cet aliment. Cependant, aucune étude n'a porté spécifiquement sur des patients atteints d'anaphylaxie au blé.

Dix-huit enfants japonais, tous atteints d'une anaphylaxie au blé prouvée sur la base de leur histoire clinique, des résultats des TC et des TPO effectués en double insu vs placebo, ont été désensibilisés par voie orale avec des pâtes bouillies à base de farine de blé [52]. La phase initiale d'augmentation des doses a été effectuée en milieu hospitalier et a été suivie d'une période plus ou moins longue d'augmentation très progressive des doses à domicile, jusqu'à atteindre une dose journalière de 200 grammes (soit 5,2 grammes de protéines), elle-même suivie d'une période d'entretien d'au moins 3 mois. L'efficacité de la DS a été appréciée deux ans plus tard sur la tolérance rapportée par les parents et sur les résultats d'un nouveau TPO.

Plus du quart des enfants a présenté des réactions pendant la période initiale d'augmentation des doses en milieu hospitalier, mais les réactions rapportées ont toutes été bénignes à modérément graves, ne requérant pas d'injections d'adrénaline, et tous les enfants ont pu poursuivre la DS à domicile (augmentation très progressive des doses, puis entretien). Pour des raisons (non indiquées), deux enfants ont abandonné. Sept pour cent des doses administrées, pendant cette période, aux 16 enfants « restant en course » ont induit des réactions, dont une seule a nécessité l'administration d'adrénaline. Finalement, tous les enfants ont atteint la dose de 200 grammes de pâtes bouillies et, 2 ans après l'arrêt de la période d'entretien, 11 enfants (61 %) conservaient une bonne tolérance, sur la base de leur histoire clinique et des résultats du TPO final.

Par comparaison avec les résultats observés dans un groupe témoin d'enfants non désensibilisés, la tolérance induite par la DS par voie orale a été significativement supérieure à celle

acquise spontanément (61 % vs 9 %, $p=0,008$) et s'est accompagnée d'une diminution significative des concentrations des IgE sériques spécifiques, non retrouvée chez les enfants non désensibilisés.

Ces résultats, qui sont identiques à ceux d'une autre étude qui avait porté sur 6 enfants seulement, indiquent donc que la DS par voie orale est à la fois plutôt bien tolérée et durablement efficace chez les enfants atteints d'allergies graves au blé.

3.6. Divers

Abrams et Gerstner [53] rapportent les cas de 5 enfants canadiens, tous atopiques connus et atteints d'allergies respiratoires et/ou alimentaires diverses, qui avaient présenté des réactions immédiates plus ou moins graves (prurit pharyngo-laryngé, douleurs abdominales intenses, etc.) lors de la consommation d'aliments à base de petits pois cuits, mais qui toléraient les petits pois crus.

Les dosages des IgE sériques spécifiques du pois ont été négatifs chez 3 enfants et très légèrement positifs chez les deux autres. Les prick-tests, effectués avec des petits pois natifs, ont été positifs avec les pois cuits (bouillis) et négatifs avec les pois crus chez les 5 enfants.

Ces cinq cas s'ajoutent aux quelques autres très rares cas identiques déjà rapportés dans la littérature. Ils confirment que la cuisson des aliments peut induire l'apparition d'allergènes masqués ou de néoallergènes, et incitent à tester les patients rapportant des réactions aux légumes avec les aliments crus et cuits, notamment lorsque les prick-tests aux aliments crus sont négatifs.

Une douzaine d'allergènes du kiwi ont été identifiés, parmi lesquels l'actinidine (Act d 1), la protéine de transfert des lipides (LTP Act d 10), dans la pulpe, et, plus récemment, la 11S-globuline (Act d 12) et la 2S-albumine (Act d 13), dans les graines. La 2S-albumine est considérée comme un allergène mineur chez l'adulte, mais pourrait représenter un allergène majeur chez les enfants, dont les réactions au kiwi sont généralement graves.

Nilsson C et al. [54] ont purifié et caractérisé les allergènes des graines de kiwi vert et de kiwi jaune, puis effectué des immuno-empreintes avec le sérum de 5 enfants suédois rapportant un syndrome oral ($n=1$) ou des réactions généralisées plus ou moins graves ($n=4$) à ce fruit. Les immunoglobulines sériques de ces derniers enfants ont fortement réagi avec au moins deux protéines de stockage (Act d 12, Act d 13 et/ou la 7S-globuline), ainsi qu'avec Act d 1. Le sérum de l'enfant rapportant un syndrome oral isolé a également réagi aux protéines de stockage, mais très faiblement, et n'a pas réagi avec Act d 1.

Sous réserve que ces résultats soient confirmés chez de plus nombreux enfants, les auteurs suggèrent d'ajouter des dosages des IgE sériques spécifiques des protéines de stockage du kiwi chez les enfants explorés pour suspicion d'allergie à ce fruit exotique de façon à augmenter la sensibilité des dosages des IgE spécifiques d'Act d 1 et des allergènes de la pulpe, qui ne dépasse pas 65 %.

Il est bien connu que les patients atteints de dermites allergiques de contact peuvent déclencher des poussées généralisées de leurs dermites lorsqu'ils ingèrent des aliments contenant les allergènes de contact auxquels ils sont sensibilisés. Jacob et al. [55] rapportent les cas de 4 enfants américains atteints de DA et chez lesquels la consommation (probablement excessive) d'œufs au chocolat, après une « course aux œufs de Pâques », avait déclenché une poussée généralisée de DA.

Les patch-tests, alors effectués, ont révélé l'existence d'une forte sensibilisation au nickel chez les 4 enfants.

La prévention des récurrences est bien difficile à réaliser, notamment chez l'enfant, puisqu'elle repose sur l'éviction de leurs principales gourmandises (chocolat sous toutes ses formes, barres et flocons de céréales, brownies, etc.), contenant toutes des concentrations plus ou moins importantes de nickel (0,65–2,85 mg/kg).

Quoiqu'il en soit, ces quatre cas nous rappellent que, chez les patients rapportant des dermites de contact généralisées après la consommation de certains aliments, il importe de tester non seulement l'aliment incriminé, mais également ses divers constituants naturels et/ou additifs.

4. Médicaments et substances biologiques

4.1. Introduction

La mastocytose est caractérisée par la prolifération et l'accumulation de clones de mastocytes dans des tissus divers et, notamment, dans la peau. De nombreuses études ont clairement montré que, du fait de l'augmentation du nombre et de l'activabilité de ces mastocytes, la mastocytose représentait un important facteur de risque d'anaphylaxie, notamment aux piqûres d'hyménoptères, mais aussi à certains médicaments et substances biologiques. De ce fait, toute réaction anaphylactique grave devrait faire l'objet d'un bilan systématique à la recherche d'une mastocytose sous-jacente (dosages de tryptase sérique, à l'état basal, et, si besoin, biopsies médullaires).

Bonadonna et al. [56] ont effectué une revue de la littérature concernant les possibles relations entre anaphylaxie induite par les médicaments et mastocytose.

Si certaines études confirment l'existence d'une augmentation du risque anaphylactique lors de la consommation/administration de certains médicaments et substances biologiques (anesthésiques généraux et locaux, produits de contraste, antibiotiques divers, anti-inflammatoires non stéroïdiens et opiacés), le niveau d'évidence est faible, notamment parce que ces études sont peu nombreuses et portent souvent sur peu de patients.

Il n'en reste pas moins que, ne serait-ce que pour faire progresser les connaissances, tous les patients rapportant une réaction anaphylactique grave à l'administration d'un médicament ou d'une substance biologique devrait faire l'objet d'un bilan systématique, à la recherche d'une possible mastocytose, en sus du bilan allergologique.

Les tests de provocation/réintroduction (TP) médicamenteuse représentent l'étape ultime de la démarche diagnostique de l'allergie médicamenteuse. Lorsqu'ils sont négatifs, ce qui

est fréquent chez les enfants, on considère que l'enfant n'est pas atteint d'HS médicamenteuse, mais très peu d'études prospectives ont été effectuées pour déterminer la VPN de ces tests. Misirlioglu et al. [57] ont effectué 217 TP chez 203 enfants qui avaient été explorés pour suspicion d'allergie médicamenteuse et chez lesquels les TC aux médicaments suspects (bêta-lactamines, macrolides, sulfamides anti-infectieux et anti-inflammatoires non stéroïdiens divers) avaient été négatifs. Trois mois plus tard, les parents ont eu à répondre à un questionnaire demandant si les enfants avaient à nouveau été traités par les médicaments en principe innocents, et, si tel était le cas, si les traitements avaient été bien tolérés ou avaient induit une réaction. Les enfants ayant récidivé ont été convoqués pour un second bilan comportant des TC et, si ces tests étaient à nouveau négatifs, un nouveau TP.

Cent soixante-trois des 203 familles concernées (80,3 %) ont répondu au questionnaire. Quarante-et-un enfants (52 %) avaient reçu un traitement par les médicaments initialement innocents, dont 11 (12 %) rapportaient une nouvelle réaction de type allergique (15,4 % pour les bêta-lactamines et 5 % pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens), dont un enfant rapportant une réaction anaphylactique grave, identique à la réaction initiale. Sur les 9 enfants ayant accepté un nouveau bilan, seuls 2 (22,2 %) ont été diagnostiqués comme étant allergiques, sur la positivité des TC (bêta-lactamines), et le diagnostic d'HS a été infirmé pour la seconde fois chez les 7 autres enfants, sur la négativité des TC et des TP. Ce faisant, la VPN des TP médicamenteux a été établie à 95,6 %.

Ces résultats confirment donc que les TP médicamenteux présentent une excellente VPN, mais incitent aussi à informer les familles d'un risque faible, mais non nul, de récurrence lors de traitements ultérieurs, et, peut-être, à effectuer un second bilan, quelques mois après le bilan initial, chez les enfants qui avaient rapporté une réaction initiale préoccupante.

4.2. Médicaments anti-infectieux

Les bêta-lactamines, pénicillines notamment, sont la première cause d'HS médicamenteuse allergique présumée et prouvée chez l'enfant et l'adulte. Pendant de très nombreuses années, diverses études ont suggéré que la fréquence des HS aux bêta-lactamines augmentait avec le nombre/la fréquence des traitements, pour être particulièrement élevée chez les patients atteints de mucoviscidose ou de rhumatisme articulaire aigu (RAA). Toutefois, quelques études récentes, basées sur les résultats des bilans allergologiques (TC, TP), ont montré que la prévalence de l'allergie prouvée aux bêta-lactamines était particulièrement faible chez ces patients, plus faible même que la prévalence observée dans la population générale.

Kaya et al. [58] ont revu rétrospectivement les dossiers de 535 enfants qui avaient été suivis dans leur service pour RAA et qui, de ce fait, avaient reçu de nombreuses injections de pénicilline (17 641 injections sur une période de 6 ans). Onze réactions présumées allergiques avaient été rapportées par 11 enfants (2 %), mais après qu'un bilan d'allergie médicamenteuse ait été effectué, seul un des 9 enfants testés (0,18 % des 535 enfants traités) s'est réellement révélé allergique à la pénicilline.

Ces résultats, sur un nombre très important d'enfants fréquemment traités, confirment donc que, chez ces enfants, la fréquence des « allergies vraies » aux bêta-lactamines est très faible, suggérant ainsi, comme d'autres études, que les traitements fréquents par ces médicaments tendent à induire une tolérance plutôt qu'une sensibilisation allergique.

Un diagnostic d'HS aux bêta-lactamines n'est porté que chez très peu d'enfants rapportant des réactions cutanées bénignes lors de l'administration de ces antibiotiques, soit sur la base des résultats des TC, soit, le plus souvent, sur les résultats des TP effectués avec les bêta-lactamines suspectes. Compte tenu du fait que, chez ces enfants, les rares récurrences induites par les TP sont généralement bénignes à modérément graves, on est en droit de se demander si les enfants rapportant des réactions bénignes doivent faire l'objet d'un bilan allergologique complet, comportant des TC, longs, coûteux et douloureux, d'éventuels examens biologiques, puis des TP.

Sur la base de leur expérience, déjà publiée, et de quelques nouveaux enfants récemment explorés par des TC à lecture immédiate et retardée, des TAB, des tests de transformation lymphocytaire (TTL), et des TP effectués non seulement chez les enfants chez lesquels les TC étaient négatifs, mais aussi chez les enfants chez lesquels les TC étaient positifs, Caubet et al. [59] montrent/confirment que, chez les enfants rapportant des éruptions cutanées bénignes et non immédiates aux bêta-lactamines, les TC et les examens biologiques ont une (très) faible valeur diagnostique, avec, notamment, des TC faussement positifs et des TC faussement négatifs, et que le diagnostic d'HS non immédiate aux bêta-lactamines repose essentiellement sur les TP.

De ce fait, chez ces enfants, il semble inutile d'effectuer des TC et des examens biologiques, et il est recommandé de recourir directement au TP pour infirmer ou confirmer (rarement) le diagnostic d'HS aux bêta-lactamines.

En effet, la majorité des réactions cutanées bénignes non immédiates rapportées chez les enfants traités par des bêta-lactamines ne résulte pas d'une HS médicamenteuse, mais résulte d'interactions complexes entre infections (virales le plus souvent) et activation du système immunitaire par le médicament.

Barni et al. [60] ont revu rétrospectivement les dossiers de 352 enfants rapportant des réactions non immédiates à l'amoxicilline et chez lesquels avaient été effectués des TC (pricks et intradermoréactions), lus à 20–30 minutes, 24 heures et 48–72 h, puis des TPO (J1 en milieu hospitalier, puis 5 jours à domicile), lorsque les TC étaient négatifs. Seuls 4 enfants avaient présenté des réactions initiales jugées (potentiellement) graves (un syndrome de Stevens-Johnson, 2 vascularites, et une urticaire persistante) et, bien qu'ayant des TC négatifs, n'ont pas fait l'objet d'un TPO.

Seuls 3 enfants ont eu des TC positifs en lecture retardée (0,85 %), mais seuls deux d'entre eux ont récidivé lors du TPO. Des 337 TPO qui ont été effectués, seuls 25 (dont les deux rapportés ci-dessus) ont induit une récurrence, toujours peu grave et aisément contrôlée par les antihistaminiques oraux, parfois associés à une courte cure de corticoïdes. Ce faisant, la sensibilité des TC à lecture retardée a été de 8 % et leur spécificité de 99,7 %.

Ces résultats, obtenus sur plusieurs centaines d'enfants, confirment donc que la majorité des réactions cutanées non immédiates et peu graves survenant chez des enfants traités par des bêta-lactamines ne résulte pas d'une HS médicamenteuse, mais est plutôt la conséquence des infections pour lesquelles les antibiotiques ont été prescrits. Ils confirment également que, dans ce type de réactions, la sensibilité des TC à lecture retardée est faible, même si, dans d'autres études, elle est plus élevée que celle rapportée ici. Ils confirment enfin que, dans les réactions cutanées non immédiates et non préoccupantes associées à des traitements par des bêta-lactamines, le bilan allergologique devrait passer par un TP prolongé d'emblée, effectué au domicile des enfants et en dehors de tout contexte infectieux/fébrile, quitte à effectuer secondairement un bilan comportant des TC, en cas de récurrence lors du TP.

Quand donc les médecins (généralistes notamment, mais aussi pédiatres et allergologues) intégreront-ils cette notion qui n'a cessé de se renforcer d'année en année ?

Suite à ces articles et à d'autres articles antérieurs, Moral et al. [61], dans une lettre à l'éditeur de *Pediatric Allergy and Immunology*, font les commentaires suivants :

- quelle est la VPP réelle des TC, sachant que, dans certaines études, 50 % des patients ayant des TC positifs aux bêta-lactamines récidivent lors des TP ou de traitements ultérieurs, mais que, dans la grande majorité des cas, ces récurrences sont bénignes à modérément graves ?
- quelle est la VPP réelle des dosages des IgE sériques spécifiques des bêta-lactamines, sachant que la sensibilité et la spécificité de ces tests sont (très) faibles ?
- les TP médicamenteux sont-ils si dangereux que cela, y compris chez les enfants chez lesquels les TC et/ou les dosages des IgE sériques spécifiques sont positifs, sachant que, dans la grande majorité des cas, lorsqu'ils sont positifs, les TP induisent des réactions peu graves, aisément contrôlables ?

Après avoir posé ces questions, les auteurs suggèrent que, sauf chez les enfants rapportant des réactions (potentiellement) graves (anaphylaxie, toxidermies potentiellement sévères), la confirmation ou l'infirmerie du diagnostic d'allergie aux bêta-lactamines chez l'enfant pourrait reposer sur des TP, effectués en première intention, et de ne recourir aux TC et/ou aux examens biologiques qu'en seconde intention, en cas de récurrence lors du TP, à la recherche d'une possible réactivité croisée avec d'autres bêta-lactamines.

Les TP médicamenteux, qu'ils soient proposés comme test initial ou après un bilan comportant préalablement des TC et/ou des examens biologiques, représentent le « gold standard » diagnostique de l'allergie médicamenteuse. Si, au moins en ce qui concerne les bêta-lactamines, ces TP sont plutôt bien codifiés pour les réactions immédiates, il n'existe aucun protocole standardisé et consensuel pour les réactions non immédiates.

Des prick-tests et des intradermoréactions (IDR) à l'amoxicilline ont été effectués chez 200 enfants rapportant des réactions diverses à ce médicament, non immédiates et bénignes dans 76 % des cas [62]. Les tests ont été lus à 20 min, 48 h et 72 h, et des TPO prolongés (5 jours, dont le premier jour à l'hôpital et

les quatre jours suivants, à dose thérapeutique, à domicile) ont été effectués chez tous les enfants dont les TC étaient négatifs, ainsi que chez les enfants rapportant des réactions non immédiates et bénignes, même lorsque leurs TC étaient positifs ($n = 177$).

Les TPO ont été positifs chez 17 enfants (9,6 %), dont 14 rapportaient des réactions bénignes non immédiates et 3 avaient des TC positifs. Enfin, les réactions sont survenues au 5^e jour du TPO chez 4 des 17 enfants (23,5 %).

La sensibilité des TC à lecture non immédiate a ainsi été de 14 %, pour une spécificité de 99,7 %.

On peut regretter que le bilan n'ait pas comporté des patch-tests, qui auraient peut-être amélioré la sensibilité des TC à lecture retardée.

Toutefois, ces résultats confirment que le diagnostic des réactions bénignes et non immédiates aux bêta-lactamines passe essentiellement par les TP, et, surtout, indiquent que ces TP doivent être prolongés et peuvent être effectués, sans grande angoisse, au domicile des enfants.

Les érythèmes non pigmentés fixes (ENPF), sauf à être non reconnus et sous-déclarés, sont rares chez l'adulte et tout à fait exceptionnels chez l'enfant. Keli-Bhija et al. [63] rapportent le cas d'un garçonnet d'une dizaine d'années qui avait présenté trois ou quatre réactions comportant un érythème pénien, puis un œdème de la verge, parfois associé à des difficultés mictionnelles, débutant quelques heures après le début de traitements par l'amoxicilline, et régressant sans séquelles et sans pigmentation résiduelle en 3–4 jours. La première réaction était survenue à l'âge d'un an, en l'absence de sensibilisation connue antérieure (pas de traitements par des pénicillines, tant chez l'enfant que chez la mère pendant le dernier trimestre de grossesse, à l'accouchement et pendant l'allaitement au sein), et l'enfant tolérait parfaitement les céphalosporines de 3^e génération, les macrolides et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Le bilan effectué a comporté des prick-tests, des IDR et des patch-tests à la pénicilline G, l'amoxicilline et la céfazoline, ainsi qu'un patch-test-amoxicilline sur la surface externe de la peau de la verge. Les tests ont été négatifs en lecture immédiate (20 min), semi-retardée (6–8 h), retardée (j2–j3) et hyper-retardée (j6–j7), et la réintroduction per os de l'amoxicilline, en hospitalisation de jour, a induit une récurrence de la réaction (« superbes photos », malheureusement imprimées en noir et blanc). Les réintroductions de la pénicilline V (en hôpital de jour) et du céfuraxime (3 jours à domicile) ont été bien tolérées, et le diagnostic retenu a été celui d'ENPF pénien induit par l'amoxicilline. Par précaution, l'ampicilline et les aminocéphalosporines ont été contre-indiquées.

Ce cas (le seul à avoir été rapporté dans la littérature) nous rappelle que, même si cela est rare, des sensibilisations occultes peuvent se produire (probablement par de l'amoxicilline contaminant des aliments). Il confirme également que, si la sensibilité des patch-tests médicamenteux effectués sur le site résiduel des réactions est jugée plutôt bonne chez les patients rapportant des érythèmes pigmentés fixes (EPF), cette sensibilité est plutôt faible dans les ENPF dont le diagnostic repose essentiellement sur une histoire clinique évocatrice ou sur les résultats des TP.

Si les macrolides sont considérés comme étant des antibiotiques peu allergisants, les études portant spécifiquement

sur des enfants consultant pour suspicion d'allergie à ces anti-infectieux sont très rares et ont porté sur de faibles nombres d'enfants. Barni et al. [64] ont revu rétrospectivement les dossiers de 90 enfants italiens et américains qui avaient été explorés pour suspicion d'allergie aux macrolides par des prick-tests (50 mg/mL) et des IDR (0,05–0,5 mg/mL) à la clarithromycine, et des prick-tests (100 mg/mL) et des IDR (0,001–0,1 mg/mL) à l'azithromycine, lus à 20 min, 48 h et 72 h, des dosages artisanaux des IgE sériques spécifiques de ces deux macrolides, et des TPO, effectués à l'hôpital ou à domicile, selon la chronologie des réactions. Des 77 enfants chez lesquels le bilan a pu être complété, 75 % rapportaient des réactions à la clarithromycine et 25 % à l'azithromycine. Les deux tiers des réactions rapportées à ces deux antibiotiques étaient de chronologie non immédiate et le tiers restant de chronologie immédiate.

Un diagnostic positif d'HS aux macrolides a été porté chez 18 enfants (23,4 %), dont 9/19 (47 %) des enfants rapportant des réactions à l'azithromycine et 9/58 (15,5 %) des enfants qui avaient réagi à la clarithromycine. Le diagnostic a essentiellement été porté sur la positivité des TC, quelle qu'ait été la chronologie des réactions initiales, et seuls deux des enfants chez lesquels les TC étaient négatifs ont été diagnostiqués comme étant allergiques aux macrolides sur la positivité des TPO effectués à domicile.

Ces résultats suggèrent donc que, en contradiction avec les résultats des études déjà publiées, l'allergie aux macrolides est plus fréquente qu'on l'imaginait chez les enfants rapportant des réactions de type allergique à ces antibiotiques, et que l'azithromycine, considérée comme étant pratiquement sans risque, est plus allergisante que la clarithromycine. Ils suggèrent également que les TC effectués avec ces antibiotiques ont une bonne sensibilité.

Toutefois, ils laissent les allergologues spécialisés dans les bilans d'allergie médicamenteuse dubitatifs. En effet, dans cette étude, le diagnostic d'allergie aux macrolides a essentiellement été porté sur la positivité des TC, dont la spécificité est généralement jugée faible (≤ 70 %). Il est donc possible, dans cette étude, que de nombreux enfants considérés comme allergiques sur la positivité des TC ne soient, en réalité, pas allergiques du tout.

Pour conclure ce chapitre concernant l'allergie aux médicaments anti-infectieux, Marrs et al. [65] nous rappellent, dans une revue systématique de la littérature, que les résultats des études ayant comporté des bilans allergologiques sérieux montrent que seuls 10–15 % des enfants rapportant des réactions présumées allergiques à ces médicaments sont réellement atteints d'une HS médicamenteuse.

Dans la majorité des études, les bilans ont comporté des prick-tests, des IDR et, parfois, des patch-tests, lus en immédiat, retardé et, parfois, hyper-retardé, et des TP lorsque les TC étaient négatifs, et même parfois lorsque les TC étaient positifs. Il s'agit donc de protocoles très longs, très coûteux et douloureux pour les enfants, à tel point que de plus en plus d'investigateurs suggèrent que le bilan pourrait se résumer à un seul TP chez les enfants rapportant des réactions bénignes à modérément graves, d'autant que, chez ces enfants, le diagnostic d'allergie médicamenteuse est le plus souvent infirmé.

Les auteurs ont retrouvé dans la base de données informatisée Medline 865 articles publiés entre 1948 et 2014, dont seules 76 (8,8 %) ont été sélectionnés pour leurs qualités (nombre d'enfants explorés, modalités des bilans, renseignements cliniques et démographiques, etc.). Les auteurs concluent que, même en tenant compte des biais de sélection, seule une faible proportion des enfants explorés est réellement allergique aux antibiotiques et que le risque allergique augmente avec la précocité et/ou la gravité des réactions. Ils concluent également que les réactions bénignes à modérément graves étant très rarement liées à une HS médicamenteuse, le bilan peut, au moins dans un premier temps, se résumer à des TP avec les antibiotiques suspects, ne serait-ce que pour éviter le « supplice » des piqûres (notion très chère aux anglo-saxons), d'autant que, dans ces réactions, la sensibilité des TC paraît faible, y compris avec les bêta-lactamines. Les modalités des TP prolongés, chez les enfants rapportant des réactions survenues plusieurs jours après le début du traitement, quand ce n'est pas après la fin du traitement, restent à déterminer (à domicile d'emblée, à l'hôpital, puis à domicile ?) restent à déterminer.

4.3. Antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS

Les AINS sont la seconde cause d'HS présumée aux médicaments et substances biologiques, tant chez les adultes que chez les enfants. Même si le nombre d'études publiées concernant les réactions à ces médicaments a augmenté pendant ces dernières années, leur classification est essentiellement basée sur les résultats des études ayant porté sur des adultes et l'on ignore si les phénotypes des enfants réagissant aux AINS sont identiques à ceux des adultes.

Guvenir et al. [66] ont effectué des bilans d'HS aux AINS chez 115 enfants turcs rapportant, en presque 4 ans, une ou plusieurs réactions à un ou plusieurs AINS.

Sur la base des résultats des TP ($n = 130$) ou d'une histoire clinique évocatrice ($n = 7$), une HS médicamenteuse n'a été diagnostiquée que chez 20 enfants (17,4 %), dont 16 (80 %) ont été considérés comme étant atteints d'une HS allergique immédiate ($n = 15$) ou retardée ($n = 1$), et 4 (20 %) atteints d'une HS non allergique cutanée isolée ($n = 3$) ou respiratoire associée à une rhinite et un asthme pré-existants ($n = 1$).

Sur 121 enfants turcs rapportant des réactions présumées liées à une HS aux AINS, 110 enfants rapportant une ou plusieurs réactions à un ou plusieurs médicaments ont pu être complètement explorés par des TC (au métamizole) et des TPO avec les médicaments suspects et/ou des médicaments alternatifs (aspirine notamment) [67].

Un diagnostic d'HS médicamenteuse a été porté chez 30 enfants (27 %) rapportant 37 réactions (25 %), dont 50 % atteints d'une HS allergique (spécifique d'un ou de plusieurs AINS de la même famille chimique) et 50 % atteints d'une HS non allergique (« intolérance » pharmacologique, associée à des réactions à plusieurs médicaments de plusieurs familles chimiques d'AINS). Les facteurs de risque d'HS aux AINS ont principalement été la précocité (chronologie immédiate) et la gravité (anaphylaxie) des réactions. Les facteurs de risque additionnels d'HS non allergique ont été des antécédents (familiaux)

d'atopie (57,1 % vs 15,4 %, $p = 0,03$) et une fréquence élevée des réactions à type d'angio-œdème (81,3 % vs 42,6 %, $p = 0,02$). Enfin, à quelques rares cas près, la classification internationale établie chez les adultes s'est bien appliquée aux enfants, même si la répartition des divers types de réactions n'a pas été strictement identique, avec, notamment, très peu d'urticaires et de rhinites/asthmes exacerbés par les AINS.

Même si les TC n'ont été effectués qu'avec le métamizole, y compris chez les enfants rapportant des réactions à d'autres AINS, et même si certains enfants n'ont bénéficié que de TPO effectués avec des AINS alternatifs (aspirine notamment), et non avec le(s) AINS suspect(s), les résultats de cette étude confirment donc qu'une importante proportion des enfants rapportant des réactions de type allergique lors de traitements par des AINS est réellement atteinte d'une HS à ces médicaments. Ils confirment également que la gravité et la précocité des réactions représentent des facteurs de risque significatifs d'HS aux AINS. Enfin, ils suggèrent qu'une importante proportion des réactions d'HS aux AINS chez l'enfant résulte d'une HS allergique, contrairement à ce qui est rapporté chez l'adulte, chez lequel seules 30 % des réactions sont considérées comme telles, vs 70 % des réactions étant considérées comme résultant d'une HS non allergique.

Il est bien établi que les patients atteints d'urticaire/œdème chronique idiopathique sont à risque de développer des poussées d'urticaire/œdème lors de traitements par les antalgiques non opiacés, les antipyrétiques et les AINS, mais ce risque n'a pas été spécifiquement évalué chez les enfants.

Cavkaytar et al. [68] ont effectué des TPO à l'aspirine, en simple aveugle, chez 81 enfants et adolescents turcs atteints d'urticaire chronique ou récurrente idiopathique, bien identifiée sur la base de leur histoire clinique ($n = 68$ et 13 respectivement). Vingt-deux pour cent des enfants ont réagi au TPO, dont 24 % des enfants atteints d'urticaire chronique et 10 % des enfants atteints d'urticaire récurrente. Dans la quasi-totalité des cas, la poussée d'urticaire induite par le TPO s'est accompagnée d'un œdème du visage et/ou des lèvres.

Ces résultats montrent donc que le risque de réactions aux AINS fortement inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) est, comme chez l'adulte, élevé chez les enfants atteints d'urticaire chronique ou récurrente idiopathique, et suggèrent que ces enfants devraient faire l'objet d'un TPO avec l'aspirine ou l'un quelconque de ces AINS de façon systématique, lors du diagnostic d'urticaire chronique ou récurrente, de façon à conseiller les parents sur le choix des antalgiques, antipyrétiques et AINS à administrer à leurs enfants.

Les réactions d'HS allergique ou non allergique aux AINS affecteraient 0,6–2,5 % des individus. Des études récentes suggèrent fortement l'existence d'une prédisposition génétique, mais la possibilité d'une transmission héréditaire, des parents aux enfants, n'a jamais été explorée. Caimni et al. [69] rapportent le cas de deux sœurs jumelles homozygotes qui rapportaient, quelques années auparavant, des œdèmes du visage qui s'étaient développés une douzaine d'heures après la prise d'ibuprofène, dans un contexte fébrile. Les TPO, effectués avec l'ibuprofène chez l'une des enfants et avec le piroxicam chez la seconde, ont induit des récurrences sensiblement identiques aux réactions

initiales, malgré la négativité des TAB effectués avec ces deux AINS. Enfin, une urticaire chronique s'est secondairement développée chez l'une des deux sœurs. Des TPO, effectués avec un inhibiteur sélectif/prédominant de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), ont également induit des récurrences des réactions chez les deux enfants. Enfin, un bilan complet d'urticaire chronique (bilan thyroïdien, sérologie des mycoplasmes et d'*Helicobacter pylori*, auto-anticorps anti-récepteurs de haute affinité pour les IgE) a été négatif chez les deux enfants.

Ces deux cas d'HS non allergique aux AINS, dans un contexte d'urticaire chronique, chez deux sœurs jumelles possédant le même patrimoine génétique, suggèrent l'existence d'une hérédité familiale, même si les parents des enfants ne rapportaient eux-mêmes aucun antécédent d'urticaire chronique et d'HS aux AINS (gènes autosomiques récessifs ?).

Sorensen et al. [70] rapportent le cas d'un enfant qui avait présenté une réaction anaphylactique grave, 90 minutes après la prise de paracétamol pour céphalées. Les parents rapportaient également un épisode moins grave (urticaire et œdème, des lèvres notamment, sans signes de gravité), quelques années auparavant et également associé à l'administration de paracétamol.

Le prick-test, effectué avec la solution orale de paracétamol (24 mg/mL) ayant été négatif, l'enfant a été soumise à un TPO, qui a induit une nouvelle réaction anaphylactique grave et quasi immédiate, lors de l'administration de la seconde dose (500 mg, après une première dose de 50 mg), avec une importante augmentation de la concentration de tryptase sérique (7,26 ng/mL vs 1,79 ng/mL à l'état basal, 6 semaines plus tard). Les prick-tests et TPO effectués avec un autre AINS (non indiqué) ayant été négatifs, le diagnostic retenu a été celui d'anaphylaxie, fort probablement IgE-médiée, au paracétamol, et ce médicament a été contre-indiqué, tous les autres antalgiques, antipyrétiques et AINS étant autorisés.

À l'occasion de ce cas, les auteurs effectuent une revue de la dizaine d'articles publiés et rappellent que les réactions anaphylactiques au paracétamol peuvent être allergiques (associées à une tolérance des autres familles chimiques d'AINS) ou non allergiques (associées à une réactivité majeure des patients aux AINS inhibiteurs de la COX-1).

Plusieurs critiques peuvent être faites aux auteurs, concernant la méthodologie retenue pour le bilan allergologique :

- ne pas avoir effectué d'IDR à lecture immédiate avec du paracétamol injectable car, même si elle est faible (20–25 %), la sensibilité de ces IDR est nettement meilleure que celle des seuls prick-tests, a fortiori lorsque les pricks sont effectués avec une suspension buvable contenant de nombreux additifs et excipients ;
- ne pas indiquer l'AINS substitutif utilisé pour le second TPO. En effet, si cet AINS est un inhibiteur sélectif/prédominant de la COX-2 (célécoxib, par exemple), il n'est pas étonnant qu'il soit bien toléré, que la réaction au paracétamol résulte d'une HS allergique ou non allergique ;
- enfin, avoir effectué des TC (prick-tests seulement !!!) avec cet AINS alternatif puisque ces TC sont inutiles, que la réaction au paracétamol résulte d'une HS allergique (il n'existe

pas d'allergénicité croisée avec les AINS des autres familles chimiques) ou d'une HS non allergique (due aux propriétés pharmacologiques des AINS, et non à leur allergénicité).

Le moins que l'on puisse dire est que les *reviewers* ont été mal choisis ou particulièrement indulgents.

Toujours à propos du paracétamol, Bocalletti et al. [71] rapportent le cas d'un enfant de 5 ans, admis à l'hôpital pour une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) typique, régressant en une dizaine de jours, attribuée à la prise de paracétamol, quelques jours auparavant, pour pharyngite fébrile. Les TC (patch-tests au paracétamol à 1 et 10 %, probablement dans la vaseline), lus à la 48^e heure, la 96^e et la 120^e heures, ont été négatifs, et le diagnostic de PEAG induite par le paracétamol a été porté sur la seule histoire clinique.

Pour mémoire, la PEAG résulte d'une réaction d'HS retardée (HSR), mais, contrairement à ce qui est rapporté pour les autres toxidermies (potentiellement) sévères, se développe le plus souvent dans les 24–72 heures suivant le début du traitement, chez les patients antérieurement sensibilisés, et, dans cette pathologie comme dans les autres toxidermies sévères, les TC effectués avec les médicaments en cause présentent une valeur diagnostique très relative (≤ 50 –60 %).

4.4. Divers

Bien que la définition de l'anaphylaxie soit variable d'un auteur à un autre, les manifestations anaphylactiques allant de l'urticaire sans signes de gravité jusqu'au choc avec arrêt cardiaque, on estime la prévalence des réactions anaphylactiques post-vaccinales (potentiellement) graves à $1/1 \times 10^6$ injections.

Cheng et al. [72] ont interrogé les bases de données médicales informatisées de l'état de Victoria (Australie) afin de déterminer la prévalence des réactions anaphylactiques rapportées dans la population pédiatrique, suite aux injections de vaccins, et de déterminer les caractéristiques cliniques et démographiques des enfants associées à ces réactions.

En 6 ans, 27 réactions qualifiées d'anaphylactiques ont été rapportées, dont 25 répondant aux critères du BCCD (Brighton Collaborative Case Definition), correspondant donc à une prévalence de 0,78 pour 100 000 doses injectées. Les vaccins les plus concernés ont été les vaccins associés contenant des anatoxines (2,53/100 000 doses), suivis, loin derrière, par les autres vaccins (0,32–1,25/100 000 doses).

Dans la quasi-totalité des cas, les réactions ont été de chronologie immédiate (≤ 60 minutes), et sont survenues chez de jeunes enfants (âge moyen = 4,7 ans ; extrêmes : 0,3–16,2 ans). Des injections d'adrénaline ont été effectuées chez 90 % des enfants, et tous les enfants ont survécu, sans séquelles particulières.

Ces résultats confirment donc que les réactions anaphylactiques post-vaccinales sont (très) rares sans, pour autant, être exceptionnelles. Les auteurs incitent les médecins à surveiller les enfants qu'ils viennent de vacciner pendant au moins 30–60 minutes afin de pouvoir intervenir très rapidement en cas de réaction évoquant une possible anaphylaxie.

Rappelons, à cette occasion, que, au moins en France, les guides de bonne pratique recommandent une telle surveillance chez les patients ayant reçu des médicaments ou substances biologiques injectables. Combien de médecins français respectent-ils ces recommandations de bonne pratique ???

Quelques rares cas d'anaphylaxie aux antihistaminiques-H2 ont été rapportés chez des adultes, avec des TC positifs dans 90 % des cas explorés, permettant d'éliminer, par ailleurs, toute réactivité croisée avec les autres anti-H2. Mori et al. [73] rapportent le cas d'un enfant de 7 ans qui avait présenté une réaction anaphylactique grave 2 heures après l'administration d'ampicilline-sulbactam et 10 minutes après l'injection intraveineuse (IV) de ranitidine pour cholécystite aiguë fébrile.

Les TC (prick-tests et IDR), effectués un mois plus tard, ont été négatifs avec l'ampicilline-sulbactam et positifs avec la ranitidine. Le TPO effectué avec l'ampicilline-sulbactam a été parfaitement toléré. Le diagnostic retenu, à la fois sur la base de la chronologie de la réaction et sur les résultats des TC et du TPO, a été celui d'anaphylaxie IgE-médiée à la ranitidine.

La particularité de ce cas, comme chez de nombreux cas adultes, réside dans le fait que la réaction à la ranitidine est survenue lors de la première administration de ce médicament, suggérant l'existence d'une sensibilisation occulte (mais par quoi ???), comme dans le cas des réactions survenant lors d'une première anesthésie générale, où sont incriminés les morphiniques (sirops anti-tussifs, certains antalgiques) et les produits cosmétiques et ménagers.

Robbins et Keet [74] rapportent un cas d'anaphylaxie grave et immédiate survenu chez une fillette de 10 ans après l'injection de Gelfoam (substance hémostatique, expansible et autorésorbable, constituée de gélatine porcine), suite à des biopsies hépatiques effectuées sous anesthésie générale. La concentration sérique de tryptase, dosée dans l'heure suivant la réaction, a été très élevée (16 ng/mL), pour redevenir normale (1 ng/mL) pendant les jours suivants.

Compte tenu de la chronologie de la réaction, la responsabilité des substances utilisées pour l'anesthésie générale a été écartée, et les dosages des IgE sériques spécifiques de la gélatine porcine ont été franchement positifs (10,6 KUA/L), tandis que les dosages des IgE sériques spécifiques de la viande de porc et de la gélatine bovine ont été pratiquement négatifs (respectivement 0,11 et 0,72 KUA/L).

Bien que régulièrement consommés et tolérés avant la réaction, les aliments contenant de la gélatine de porc (gelées de fruits et yaourts) ont fort probablement été à l'origine de la sensibilisation.

Les auteurs rappellent que de très nombreux aliments et médicaments contiennent de la gélatine et que, bien que parfaitement tolérés lorsque administrés par voie orale, ces aliments et médicaments peuvent induire une sensibilisation occulte, à l'origine de réactions allergiques, parfois graves, lors de l'administration par voie générale ou intrarectale (suppositoires) de médicaments ou substances biologiques contenant de la gélatine.

L'analyste suggère qu'il aurait été intéressant de faire effectuer un dosage des IgE sériques spécifiques de l'alpha-Gal chez cette enfant, et de la suivre pour savoir si, après cette réaction

anaphylactique, elle avait développé une allergie alimentaire à la gélatine et aux aliments contenant de la gélatine, comme cela a été rapporté chez 20–25 % des enfants ayant présenté des réactions anaphylactiques à l'injection de vaccins contenant de la gélatine non hydrolysée.

5. Excipients et contaminants alimentaires et médicamenteux

Certains enfants (grands prématurés, allergiques au lait de vache, etc.) doivent être allaités par du lait humain lorsque leur allaitement au sein n'est pas réalisable ou est insuffisant. En principe, ce lait doit être distribué par des lactariums agréés, avec du lait provenant de donneuses sélectionnées et après qu'aient été effectués divers contrôles bactériologiques et toxicologiques. Toutefois, depuis plusieurs années, le nombre de sites commercialisant du lait humain sur Internet a proliféré, de même que le nombre de commandes effectuées sur ces sites, exposant, comme cela a récemment été montré dans une étude américaine, les enfants à des contaminations microbiennes.

Dans la mesure où près de 20 % des commandes de lait humain sur Internet sont motivées par une allergie (présumée ou prouvée) au lait de vache, Keim et al. [75] ont cherché à déterminer si le lait humain ainsi acheté pouvait être contaminé par des protéines du lait de vache. Pour ce faire, ils ont acheté anonymement 102 échantillons de lait maternel vendus sur Internet et y ont recherché, par *polymerase chain-reaction* (PCR), la présence des ADN mitochondriaux humains et bovins. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec plusieurs mélanges, en proportions variables, de lait humain et de lait de vache, ainsi qu'avec plusieurs laits de vache pharmaceutiques pour nourrissons.

Tous les échantillons achetés sur Internet contenaient de l'ADN humain, mais 11 échantillons (11 %) contenaient également de l'ADN d'origine bovine. Les quantités retrouvées dans 10 de ces échantillons indiquaient une contamination par au moins 10 % de lait de vache, un pourcentage qui, en aucun cas, ne peut résulter du passage de protéines bovines dans le lait des mères consommant du lait et des laitages d'origine bovine.

Les laits maternels achetés sur Internet peuvent donc se révéler néfastes, non seulement bactériologiquement parlant, mais également allergologiquement parlant. Il faut donc absolument informer les parents des enfants requérant un allaitement par du lait humain des dangers potentiels du lait humain acheté sur internet.

Taghy et al. [76] rapportent le cas d'un petit marocain qui, en un an, avait présenté 3 épisodes d'EPF typique, régressant en une quinzaine de jours, tout en laissant des pigmentations résiduelles.

Toute notion de traitements médicamenteux ayant été écartée, l'interrogatoire a permis de retrouver la notion de consommation d'œufs la veille des réactions. Le bilan classique d'allergie à l'œuf a été négatif, mais l'enquête menée auprès de l'aviculteur chez lequel se fournissait occasionnellement la famille a permis de déterminer que les poules pondeuses étaient régulièrement traitées par des antibiotiques (sulfadiazine-piriméthamine et tétracyclines, notamment). Les patch-tests, alors effectués avec ces médicaments sur le site des lésions pigmentées résiduelles,

ont été franchement positifs et ont permis de diagnostiquer une HS retardée à des médicaments contaminant les œufs.

Ce cas s'ajoute à quelques dizaines de cas d'EPF ou d'autres manifestations allergiques, parfois immédiates et IgE-médiées, dues à la contamination des aliments par des médicaments, anti-infectieux notamment (aliments d'origine animale) et anti-parasitaires (aliments végétaux).

Il est bien connu que l'ingestion d'aliments ou l'administration de médicaments ou substances biologiques est susceptible d'induire des poussées généralisées chez les patients atteints de dermites de contact allergique à ces aliments ou médicaments, ou à certaines substances qu'il contiennent.

Tocci et al. [77] rapportent les cas de deux enfants atteints d'un eczéma persistant malgré des traitements par des topiques cutanés divers et des antihistaminiques oraux. Le bilan (patch-tests) alors effectué a révélé l'existence d'une importante sensibilisation au propylène-glycol, et les symptômes se sont amendés après l'éviction de tous les topiques cutanés contenant cette substance.

Toutefois, les poussées ont récidivé lors d'ingestions de sirops antihistaminiques et l'examen de la composition de ces sirops a révélé la présence de propylène-glycol. L'éviction de ces médicaments, au profit d'antihistaminiques ne contenant pas de propylène-glycol a été associée à une résolution complète et durable des symptômes.

Les auteurs rappellent, à l'occasion de cette publication, que le propylène-glycol est présent dans de nombreux médicaments et substances biologiques administrables non seulement par voie locale, mais également par voie orale ou injectable.

Enfin, Vitaliti et al. [78] présentent le cas d'une fillette de 5 ans, atteinte d'une DA, d'une rhinite allergique et d'un asthme, qui rapportait également de nombreuses réactions anaphylactiques plus ou moins graves, justifiant parfois des hospitalisations, après la consommation d'aliments divers et l'administration de plusieurs médicaments (sirops antihistaminiques, bêta-lactamines et macrolides, notamment).

Les TC alimentaires et médicamenteux ayant été négatifs et la grande diversité des substances déclenchantes ont orienté le bilan vers un additif ou un contaminant.

Les patch-tests, effectués avec divers additifs et contaminants fréquents, ont été franchement positifs avec le métabisulfite de sodium, de même que le dosage immuno-enzymatique des IgE sériques spécifiques, permettant donc d'attribuer la responsabilité des réactions à cet additif, très utilisé, pour ses propriétés antiseptiques et anti-oxydantes, pour la conservation de nombreux aliments, médicaments et substances biologiques.

L'éviction des aliments et médicaments contenant des sulfites s'est accompagnée d'une guérison complète.

À l'occasion de ce cas, qui s'ajoute à quelques dizaines de cas déjà rapportés, notamment chez des adultes, les auteurs présentent une liste indicative des aliments, médicaments et substances biologiques connus pour contenir des sulfites naturels ou ajoutés.

Excellente fin d'année à toutes et à tous, et . . . à bientôt pour le prochain « Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ? Une revue de la littérature internationale 2016 ».

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bundhoo A, Paveglio S, Rafti E, Dhongade A, Blumberg RS, Matson AP. Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1085–8.
- [2] Pesonen M, Kallio MJT, Silmes MA, Ranki AM. Allergen skin prick testing in early childhood: reproducibility and prediction of allergic symptoms in early adulthood. *J Pediatr* 2015;166:401–6.
- [3] Fuiano N, Diddi G, Delvecchio M, Incorvaia C. Diagnostic performance of the atopy patch test with inhalant allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:34–9.
- [4] Gaspar A, Santos N, Piedade S, Santa-Maria C, Pires G, Sampaio G, et al. One-year survey of pediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:197–205.
- [5] Gomez-Galan C, Ferré Ybarz L, Pena Peloché MA, Sansosti Viltes A, de la Borbolla Moran JM, Torredem Palan A, et al. Intention to prescribe self-injectable epinephrine: are there differences depending on whom assesses the patient post-reaction? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:286–91.
- [6] Michelson KA, Monuteaux MC, Neumann MI. Glucocorticoids and hospital length of stay for children with anaphylaxis: a retrospective study. *J Pediatr* 2015;167:719–24.
- [7] Ivkovic-Jurekovic I. Idiopathic anaphylaxis and histamine intolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:685–7.
- [8] Matsui T, Tanaka K, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Sugiura S, et al. Sun exposure is inversely correlated to food sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:628–33.
- [9] Tanaka K, Matsui T, Sato A, Sasaki K, Nakata J, Nakagawa T, et al. The relationship between the season of birth and early-onset food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:607–13.
- [10] Pastor-Vargas C, Maroto AS, Diaz-Perales A, Villaba M, Casillas Diaz N, Vivanco F, et al. Sensitive detection of major food allergens in breast milk: first gateway for allergenic contact during breast feeding. *Allergy* 2015;70:1024–7.
- [11] Krogulska A, Dynowski J, Funkowicz M, Malachowska B, Wasowska-Krolikowska K. Prevalence and clinical impact of IgE-mediated food allergy in schoolchildren with asthma: a double-blind placebo-controlled food challenge study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:547–56.
- [12] Pillon R, Zibera F, Badina L, Ventura A, Longo G, Quaglia S, et al. Prevalence of celiac disease in patients with severe food allergy. *Allergy* 2015;70:1346–9.
- [13] Bird JA, Crain M, Varshney P. Food allergy panel testing often results in misdiagnosis of food allergy. *J Pediatr* 2015;166:97–100.
- [14] Caglayan-Sozmen S, Povesi-Dascola C, Gioia E, Mastrotrilli C, Caffarelli C. Diagnostic accuracy of patch tests in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:416–22.
- [15] Boonyaviwat O, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P, Visitsunthorn N. Role of atopy patch-test for diagnosis of food allergy-related gastrointestinal symptoms in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;36:737–41.
- [16] Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, Ohya Y, et al. Total serum IgE level influences food challenge tests for IgE-mediated food allergies. *Allergy* 2015;70:334–7.
- [17] Brand PLP, Landzaat-Berghuizen MA. Differences between observers in interpreting double-blind placebo-controlled food challenges: a randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:755–9.
- [18] van der Valk JPM, van Wijk GR, Vergrouwe Y, de Jong NW. Failure of introduction of food allergens after negative oral food challenge tests in children. *Eur J Pediatr* 2015;174:1093–9.
- [19] De Santiago-Cardenas L, Rivkina V, Whyte SA, Harvey-Gintoft BC, Bunning BJ, Gupta RS. Emergency epinephrine use for food allergy reactions in Chicago public schools. *Am J Prevent Med* 2015;48:170–3.

- [20] Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, Bardina L, Ross A, Sampson HA, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:740–6.
- [21] Qamar N, Fishbein AB, Erickson KA, Cai M, Szychlinski C, Bryce PJ, et al. Naturally occurring tolerance acquisition to foods in previously allergic children is characterized by antigen specificity and associated with increased subsets of regulatory T cells. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1663–72.
- [22] Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw AE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children: Europrevall birth cohort. *Allergy* 2015;70:963–72.
- [23] Castro AP, Pastorino AC, Gushken AKF, Kokron CM, Filho UD, Jacob CMA. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: results from a specific population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:67–72.
- [24] Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S. Butter tolerance in children allergic to cow's milk. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:186–9.
- [25] Machinena-Spera A, Giner-Munoz MT, Alvaro-Lozano M, Inieta-Benedicto R, Lozano-Blasco J, Piquer-Gibert M, et al. Can total IgE/specific IgE ratio predict tolerance in cow's milk allergic children? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:823–6.
- [26] Kuitunen M, Englund H, Remes S, Moverare R, Pelkonen A, Borres MP, et al. High IgE levels to alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk immunotherapy. *Allergy* 2015;70:955–62.
- [27] Martinez-Botas J, Rodriguez-Alvarez M, Cerecedo I, Vlaicu C, Dieguez MC, Gomez-Coronado D, et al. Identification of novel peptide biomarkers to predict safety and efficacy of cow's milk oral immunotherapy by peptide microarray. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1071–84.
- [28] Benhamou Senouf AH, Borres MP, Eigenmann PA. Native and denatured egg white protein IgE tests discriminate hen's egg-allergic from egg-tolerant children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:12–7.
- [29] Vasquez-Ortiz M, Machinena-Spera A, Giner MT, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, et al. Ovalbumin-specific IgE/total IgE ratio improves the prediction of tolerance development in egg-allergic children aged ≥ 5 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:580–3.
- [30] Perezabad L, Reche M, Valbuena T, Lopez-Fandino R, Molina E, Lopez-Exposito I. Clinical efficacy and immunological changes subjacent to egg oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:504–9.
- [31] Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, Chiera F, Collura M, Panasci G, et al. Oral immunotherapy for egg allergy: a double-blind placebo-controlled study, with postdesensitization follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:532–9.
- [32] Lafuente I, Mazon A, Nieto M, Uixera S, Pina R, Nieto A. Possible recurrence of symptoms after discontinuation of omalizumab in anti-IgE-assisted desensitization to egg. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:717–9.
- [33] Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M. Safety of live-attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:376–81.
- [34] Du Toit G, Roberts G, Sayne PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at high risk for peanut allergy. *New England J Med* 2015;372:803–13.
- [35] Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan ES, Muraro A, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high risk infants. *World Allergy Org J* 2015;8:27 [4 p.].
- [36] Wollmann E, Hamsten C, Sibanda E, Ochome F, Focke-Tejki M, Asarnoj A, et al. Natural clinical tolerance to peanut in African patients is caused by poor allergenic activity of peanut IgE. *Allergy* 2015;70:638–52.
- [37] Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:164–70.
- [38] Cherkaoui S, Ben Shoshan M, Alizadehfard R, Asai Y, Chan E, Chenk S, et al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clin Translat Allergy* 2015;5:16 [6 p.].
- [39] Agabriel C, Ghazouani O, Birnbaum J, Liabeuf V, Porri F, Gouitaa M, et al. Ara h 2 and Ara h 6 sensitization predicts peanut allergy in Mediterranean pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:662–7.
- [40] Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara h 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2015;70:1239–45.
- [41] Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:179–86.
- [42] Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Tilbrook KP, Lowe A, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: a population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1257–66.
- [43] Gorelik M, Narisety SD, Guerrero AL, Chichester KL, Keet KA, Bienemann AP, et al. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1283–92.
- [44] Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet KA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1275–82.
- [45] Beyer K, Grabenhenrich L, Härti M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;70:90–8.
- [46] Talayasingam M, Noble V, Franzmann A, O'Sullivan M. Outcome of mixed nut biscuit challenges in low-risk patients who are on tree nut exclusion diet. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:682–4.
- [47] Van Erp FC, Knulst AC, Kok IL, van Velzen M.F., van der Ernt CK. Usefulness of open mixed nut challenges to exclude tree nut allergy in children. *Clin Translat Allergy* 2015;5:19 [5 p.].
- [48] Nilsson N, Sjölander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Vrtala S, et al. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:119–25.
- [49] Song TW, Hong JY, Lee KE, Kim MN, Kim YH, Lee SY, et al. IgE reactivity to carbohydrate moieties of glycoproteins in wheat allergy. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:192–9.
- [50] Yanagida N, Imai T, Sato S, Ebisawa M. Do longer intervals between challenges reduce the risk of adverse reactions in oral wheat challenges? *Plos One* 2015;10:e0145507 [9 p.].
- [51] Dondi A, Ricci G, Matricardi PM, Pession A. Fatal anaphylaxis to wheat after gluten-free diet in an adolescent with celiac disease. *Allergol Int* 2015;64:203–5.
- [52] Sato S, Utsunomiya T, Imai T, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1131–3.
- [53] Abrams ER, Gerstner TV. Allergy to cooked, but no raw, peas: a case series and review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:10 [3 p.].
- [54] Nilsson C, Brostedt P, Hidman J, van Odijk J, Borres MP, Sjölander S, et al. Recognition pattern of kiwi seed storage proteins in kiwifruit-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:817–20.
- [55] Jacob SE, Hamann D, Goldenberg A, Connelly EA. Easter hunt dermatitis: systemic allergic contact dermatitis associated with chocolate ingestion. *Pediatr Dermatol* 2015;32:231–3.
- [56] Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:755–63.
- [57] Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M, Kaya A, Civelek E, Kocabas CN. Negative predictive value of drug provocation tests in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:685–90.
- [58] Kaya A, Erkoçoglu M, Senkon OG, Ekici FK, Toyran M, Çetin II, et al. Confirmed penicillin allergy among patients receiving benzathine penicillin prophylaxis for acute rheumatic fever. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:289–92.
- [59] Caubet JC, Frossard C, Fellay B, Eigenmann PA. Skin tests and in vitro allergy tests have a poor diagnostic value for benign skin rashes due to beta-lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:80–3.
- [60] Barni S, Mori F, Sarti L, Pucci N, Rossi EM, de Martino M, et al. Utility of skin testing in children with a history of non immediate reaction to amoxicillin. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1472–4.

- [61] Moral L, Marco N, Toral G, Garde J, Fuentes MJ, Garcia-Avilés B, et al. No need for skin tests and in vitro tests in most children with suspected allergy to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:716–7.
- [62] Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin allergy in children: five day drug provocation test in the diagnosis of non immediate reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:375–80.
- [63] Keli-Bhija Z, de Blic J, Ponvert C. An unusual case of penile non pigmented fixed drug eruption in a child. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:294–6.
- [64] Barni S, Butti D, Mori F, Pucci N, Rossi ME, Cianferoni A, et al. Azithromycin is more allergenic than clarithromycin in children with suspected hypersensitivity to macrolides. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:128–32.
- [65] Marrs T, Fox AT, Lack G, du Toit G. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: systematic review to inform a contemporary approach. *Arch Dis Child* 2015;100:583–8.
- [66] Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:386–93.
- [67] Cavkaytar O, Yilmaz EA, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Different phenotypes of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167:611–21.
- [68] Cavkaytar O, Yilmaz EA, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer EU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2015;70:153–60.
- [69] Caimni SME, Manca E, Caimni D, Marseglia GL, Demoly P. NSAID hypersensitivity in twins. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;25:828–9.
- [70] Sorensen GV, Leisgaard Morck Rubak S. Anaphylaxis to paracetamol in a twelve year-old girl. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014;27:154–6.
- [71] Bocalletti V, Cortelazzi C, Fantini C, Tognetti E, Fabrizi G, Pagliarello C, et al. Acute generalized exanthematic pustulosis following paracetamol ingestion in a child. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:391–2.
- [72] Cheng DR, Perrett KP, Choo S, Danchin M, Buttery JP, Crawford NW. Pediatric anaphylactic adverse events following immunizations in Victoria, Australia, from 2007 to 2013. *Vaccine* 2015;33:1602–7.
- [73] Mori F, Barni S, Pecorari L, Sarti L, Pucci N, Novembre E. Anaphylaxis to intravenous ranitidine in a child. *Pharmacology* 2015;95:240–2.
- [74] Robbins KA, Keet CA. Intraoperative anaphylaxis likely due to Gelfoam in a pediatric patient undergoing liver biopsy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:531–3.
- [75] Keim SA, Kulkurni MM, MacNamara K, Geraghty SR, Billock RM, Ronau R, et al. Cow's milk contamination of human milk purchased via the internet. *Pediatrics* 2015;135:e1157–62.
- [76] Taghy A, Zoobo T, Ismaili N, Senouci K, Hassam B. Érythème pigmenté fixe chez un enfant : des contaminants alimentaires suspectés. *Presse Med* 2015;44:365–7.
- [77] Tocci EM, Robinson A, Belazarian L, Foley E, Wiss K, Silvestri DL. Excipients in oral antihistamines can perpetuate allergic contact dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32:e242–4.
- [78] Vitaliti G, Guglielmo F, Giunta L, Pavone P, Falsaperla R. Sodium metabisulphite allergy with multiple food and drug hypersensitivities in a five year-old child: a case report and literature review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:106–8.